

ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE

Unter Mitarbeit von

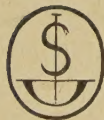
R. Dittler, Marburg/Lahn - A. Jarisch, Innsbruck - L. Lendle, Göttingen - H. Lieb, Graz
H. Lullies, Homburg/Saar - H. Schaefer, Heidelberg - F. Scheminzky, Innsbruck
H. Schriever, Mainz - E. Schütz, Münster - H. Weber, Tübingen - K. Wezler, Frankfurt/M.
E. Wöhlisch, Würzburg

herausgegeben von

A. W. FORST - A. HAHN - B. ROMEIS - R. WAGNER

104. BAND · 3. HEFT

1951



URBAN & SCHWARZENBERG · MÜNCHEN UND BERLIN

ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE

104. Band, 3. Heft (Seiten 169—240)

Inhalt

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München

- Prof. Dr. Richard Wagner und Dr. Ewald Kapál, Über Eigenschaften des Aortenwindkessels 169
- Prof. Dr. Richard Wagner und Dr. Heinz Pieper, Über verbesserte Elektrolyt-Manometer-Sonden 203
- Prof. Dr. Richard Wagner, Dr. Demetrius J. Athanasiou und Dr. Erich Bauereisen, Reaktionen des arteriellen Blutdruckes beim Menschen auf örtliche Kältereize 214

Aus dem Zoologischen Institut der Universität Heidelberg

- Prof. Dr. Paul Krüger, Über die Grundlagen der „tonischen und phasischen Reaktionen“ der quergestreiften Skelettmuskeln der Wirbeltiere (Eine Entgegnung) 221

Aus dem Institut für theoretische und physikalische Chemie der Universität Graz

- Dr. Erwin Schauenstein, Dr. M. Hochenegger und Dr. M. Walzel, UV-spektrographische Studien über die Bildung eines Faserproteins 228

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Heidelberg

- Doz. Dr. Herbert Hensel, Ein einfaches Dehnungsmeßstreifen-Dynamometer . . 235

Schriftleitung: Prof. B. Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Tel.: 20 1 02.

Manuskripte sind zu schicken:

- von Arbeiten experimentell-biologischen Inhalts an Prof. Benno Romeis,
von Arbeiten physiologischen Inhalts an Prof. Richard Wagner, Physiologisches Institut, München 15, Pettenkoferstr. 11, Tel.: 34 3 35,
von Arbeiten physiologisch-chemischen Inhalts an Prof. Amandus Hahn, Physiologisch-Chemisches Institut, München 15, Pettenkoferstr. 11, Tel.: 34 3 35,
von Arbeiten pharmakologischen Inhalts an Prof. August Wilhelm Forst, Pharmakologisches Institut, München 15, Nußbaumstr. 28, Tel.: 73 8 35.

Erscheinungsweise: Die Zeitschrift erscheint jährlich in 6 Heften, die einen Band bilden. Jedes Heft hat durchschnittlich einen Umfang von 5 Druckbogen

Bezugspreis: Der Preis des Bandes beträgt für ständige Bezieher DM 75.—. Hefte im Einzelverkauf werden nach Bogenumfang mit 10 % Aufschlag berechnet.

Der Verlag behält sich für die veröffentlichten Beiträge alle Rechte, auch die des Nachdruckes gegen Quellenangabe, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vor.

Fortsetzung 3. Seite

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. R. Wagner)

Über Eigenschaften des Aortenwindkessels*

Von Richard Wagner und Ewald Kapal

Mit 8 Abbildungen

Eingegangen am 30. März 1951

Seit *E. H. Weber* die auf ihrer Elastizität beruhende Funktion der Arterien als Energiespeicher erkannt und *O. Frank* (4—9) diese Windkesseltheorie durch mathematisch-physikalische Analyse gesichert und ausgebaut hat, wurden die elastischen Eigenschaften der Blutgefäße von zahlreichen Autoren untersucht.

Aus methodischen Gründen beschränkte man sich jedoch meist auf Messungen an ausgeschnittenen Streifen (*Roy* (35—37), *Straßburger* (38, 39), *Friedländer* (10), *Thoma* (40), *Käfer* (41), *Reuterwall* (34), *Petersen* (24—26), *Frank* (5, 7, 9), *Ranke* (29) u. a.) oder Ringen (*Frank* (7, 9), *Ranke* (28), *Hochrein* (13—15), *May* (20), *Metz* (22) u. a.). *Redenz* (33) untersuchte einzelne elastische Fasern unter dem Mikroskop mit Hilfe eines Mikromanipulators. Die Übertragung derartiger Versuchsergebnisse auf die tatsächlichen Verhältnisse des Arterienrohres bereitet erhebliche Schwierigkeiten. *O. Frank* (5, 6, 9) hat bewiesen, daß es unter Zuhilfenahme einer von ihm eigens entwickelten „Theorie der endlichen Dehnungen“ möglich ist.

Die Gesamtaorta — wobei es sich nicht um die Kenntnis der Beziehung zwischen Last und Länge für die Aortenwand, sondern um die Abhängigkeit zwischen Druck und Volumen des Aortenrohres handelt, — wurde nur von wenigen Autoren zu experimentellen Untersuchungen benutzt (*Roy* (36), *Ranke* (28), *Hwiliwitzkaja* (16) *Hallock* und *Benson* (12), *Branwell* und *Hill* (2)). Hierbei bedingten es die methodischen Schwierigkeiten, daß immer nur kurze Gefäßstücke von wenigen Zentimetern Länge für die Untersuchungen verwendet werden konnten. Eine direkte Aufzeichnung der Druck- und Volumwerte wurde nur von *Ranke* (31) angewendet, der aber sein Augenmerk hierbei ausschließlich auf frequenzbedingte Wirkungen richtete.

Der Zweck der vorliegenden Untersuchungen war es, die direkte Aufschrift eines Druck-Volumdiagramms bei Dehnung eines möglichst langen

* Herrn Prof. Dr. A. Jarisch zum 60. Geburtstag gewidmet.
Z. Biol. 104

Gefäßstückes vorzunehmen. Hierzu wurde das von R. Wagner (42) als „Harnblasentonometer für den Gebrauch am Menschen“ konstruierte Registrierinstrument benutzt, welches das Druck-Volumdiagramm elastischer Hohlkörper direkt aufzuschreiben gestattet.

Methodik

Das von R. Wagner (42) angegebene Harnblasentonometer ist, wie Vorversuche an Gummiblasen und -schläuchen ergaben, über die später noch berichtet werden wird, grundsätzlich für die Durchführung der geplanten Untersuchungen geeignet. Das Prinzip des Instrumentes ist folgendes: in einem Zylinder bewegt sich ein Kolben langsam vorwärts oder rückwärts und preßt oder saugt durch eine Öffnung des Zylinders Flüssigkeit. Mit dem Kolben starr verbunden ist eine Schreibfläche, die somit eine der Volumverschiebung im Inneren des Zylinders entsprechende Abscissenbewegung ausführt. Der Schreibhebel des Instrumentes kann nur Ordinatenausschläge ausführen. Diese werden von einer Metallplatte nach Art der Barometermembranen mittels eines Hebelmechanismus veranlaßt. Die Platte, die das Ende des Zylinders abschließt, führt mit den Druckänderungen im Inneren des Zylinders Bewegungen aus. Auf der Schreibfläche wird so das Volumen als Abscisse und der Druck als Ordinate von einem einzigen Schreibhebel registriert, sodaß direkt die Änderung des Druckes mit dem Volumen in einer Kurve zur Aufschrift kommt. Bezüglich der technischen Einzelheiten der Konstruktion sei auf die Originalveröffentlichung verwiesen.

Die bei der Dehnung von Aortenstücken auftretenden Druckwerte sind wesentlich höher als diejenigen, welche in der menschlichen Harnblase beobachtet werden. Es erwies sich daher als notwendig, die Empfindlichkeit des Tonometers herabzusetzen. Zu diesem Zweck wurde die bisher verwendete gewellte Tombakmembran von $7,5 \cdot 10^{-2}$ mm Stärke durch eine ebensolche von $1,10 \cdot 10^{-1}$ mm Stärke ersetzt. Mit dieser Membran führte der Schreibhebel bei Druckänderung von 10 mm Hg einen Ausschlag von 2 mm in Ordinatenrichtung aus. Durch Verbreiterung der Registrierfläche und entsprechende Tieferlegung der Null-Lage des Schreibhebels ließen sich so Drucke bis zu 350 mm Hg registrieren. Der sich durch die Schreibflächenvergrößerung ergebende größere Exkursionsbereich des Schreibhebels machte eine Veränderung des Übertragungsmechanismus von der Membran auf die Schreibhebelachse notwendig. Zusammen mit der dickeren Membran konnte dadurch Druckproportionalität der Ausschläge im genannten Bereich erzielt werden. Schließlich wurde zur Vereinfachung der Handhabung die bisherige Rußschreibung durch Tintenschreibung auf weißem Karton ersetzt.

Die Eichung des Instrumentes erfolgte auf einem beliebigen Abscissenpunkt durch stufenweise Erhöhung des Druckes im Zylinder mittels der Kolbenpumpe eines Eichmanometers (Quecksilbermanometer). Die Volumverschiebung pro cm Kolbenvorschub ist eine Apparatkonstante, gegeben durch den Querschnitt des Zylinders. Sie beträgt 50 cm^3 pro 1 cm Abscissenbewegung. Aus den so erhaltenen Werten und der bekannten Länge des Schreibhebels (14,5 cm) wurde auf Ultrafanpapier ein Eichnetz gezeichnet. Dieses wurde dann nullpunkts- und abscissengerecht auf die Originalkurven aufgelegt, sodaß die zu jeder Volumverschiebung gehörigen Druckwerte abgelesen werden konnten. Die Ablesung erfolgte mit Hilfe einer Meßlupe immer am oberen Rand der Kurve. Da eine Ablesung von $\frac{1}{5}$ mm auf diese Weise exakt durchzuführen ist, betrug die Ablesegenauigkeit 1 mm Hg. Eine Erhöhung der Ablesegenauigkeit, etwa durch photographische Vergrößerung der Kurve, hat wegen der sich bei Werten unter 1 mm Hg bemerkbar machenden kleinen Unebenheiten des Kurvenstriches keinen Zweck.

Zur Prüfung der Funktionstüchtigkeit des Apparates dienten Windkesselversuche. Sie wurden so vorgenommen, daß der Apparat unter Parallelschaltung einer lufthaltigen Flasche, die mit einem Quecksilbermanometer in Verbindung stand, in Betrieb genommen wurde. Der Luftraum war so bemessen, daß bei

einem vollständigen Hingang des Kolbens der Druck bis etwa 350 mm Hg anstieg. Die Dichtigkeit des Systems ging daraus hervor, daß sich die bei Kompression und bei der darauffolgenden Entspannung geschriebenen Kurven völlig deckten und der Druck wieder auf Null zurückging.

Aorta. Für die Dehnungsversuche verwendeten wir Aorten von frisch geschlachteten Rindern. In den Zwischenpausen bei mehrtägigen Versuchen bewahrten wir die Aorten im Eisschrank auf. Da sich nach den Untersuchungen von May (20) die elastischen Eigenschaften der Leichenaorta auch im Verlauf von 10 Wochen selbst bei Eintritt von Fäulnis nicht ändern, bestehen gegen die Verwendung von höchstens 5 Tage alten Aorten sicher keine Bedenken. Dehnungsversuche wurden nicht eher unternommen, bis sich die Temperatur der Aorta der des Raumes angeglichen hatte. Auch das zur Füllung von Aorta, Tonometer und Standgefäß verwendete Wasser hatte immer Raumtemperatur.

Benutzt wurde die Aorta thoracica peripher vom Abgang der großen Gefäße bis zum Zwerchfelldurchtritt. Eine Verkürzung des Aortenstückes wurde gegebenenfalls immer am peripheren Ende vorgenommen. Die Länge der untersuchten Stücke schwankte zwischen 12 und 27 cm.

Die größte Schwierigkeit in der Versuchsanordnung bestand darin, daß es auch bei sorgfältigster Unterbindung aller Seitenäste der Aorta nicht möglich ist, Wasserundurchlässigkeit bei höheren Drucken zu erzielen. Immer kommt es auch dann, wenn alle bei einer Probefüllung etwa noch zutage tretenden Undichtigkeiten beseitigt sind, meist bei 80—100 mm Innendruck zu einem plötzlichen Austritt der Füllflüssigkeit aus einer oder mehreren kleinsten Öffnungen, wofür O. Frank (7), der diese Tatsache auch schon konstatierte, die Vasa vasorum verantwortlich macht. Es sind in der Intima der aufgeschnittenen Aorta immer kleinste Gefäßabgänge zu finden, wobei der Austritt von Gefäßen an der Außenseite der Aortenwand nicht ohne weiteres entdeckt werden kann. Es wurde also eine zusätzliche Abdichtung der kleinsten Gefäße, die durch Unterbindung nicht zu erfassen waren, notwendig. Zu diesem Zweck wurde das ganze zu untersuchende Aortenstück mit einem geschlossenen Kondom ausgefüllt. Kondomschläuche zur Abdichtung kürzerer Aortenstücke haben auch Ranke (31) und Hwiliwitzkaja (16) verwendet. Die Dehnbarkeit des Kondomgummis ist so vielfach größer als die der Aortenwand, daß eine Beeinflussung des Kurvenverlaufes durch die zusätzlich zu leistende Dehnung des Kondoms praktisch nicht zu erwarten ist, d. h. die Kräfte, die bei gleichzeitiger Dehnung von Aorta und Kondom in der Kondommembran wachgerufen werden, sind so klein, daß sie gegenüber den Kräften, die in der Aortenwand auftreten, vernachlässigt werden können. Die Einbringung des Kondoms in das Aortenstück geschah auf folgende Weise: zunächst wurde die Kondomöffnung dicht über den leicht gewulsteten Rand eines in der Größe zum Aortenlumen passenden Glasrohres mit Schlauchansatz gebunden*. Danach wurde das Kondom durch das beiderseits offene Aortenstück gezogen, bis es ein Stück weit am unteren Ende der Aorta hervorragte. Jetzt erfolgte das Aufbinden der oberen Aortenöffnung auf das Glasrohr. Nunmehr wurde das Kondom durch den Ansatz des Glasrohres allmählich mit Flüssigkeit gefüllt, wobei das Entweichen der Luft zwischen Kondom und Intima durch Kneten und Streichen unterstützt wurde. Erst nach gesicherter Entfernung dieser Luft, wenn also das Kondom allseitig und in ganzer Länge der Aorteninnenfläche anlag, wurde das untere Aortenende samt Kondom mittels einer passend breiten schraubbaren Schlauchklemme fest verschlossen. Die dabei und beim Aufbinden auf das Glasrohr entstehende Quetschung der Aortenwand, die von Frank (7, 9) als Fehlerquelle erkannt und von Ranke (30) einer eingehenden theoretischen und experimentellen Analyse unterzogen wurde, ist bei unseren Versuchen zumindest viel weniger ins Gewicht fallend als bei den bisherigen Untersuchungen, da sie nur einen relativ sehr kleinen Anteil an der Gesamtlänge der Aorta betrifft.

* Verwendet wurden sogenannte „Saugglocken“, die in medizinischen Fachgeschäften erhältlich sind oder leicht vom Glasbläser hergestellt werden können.

Zur Durchführung eines Dehnungsversuches wurde die Aorta mit dem innen liegenden Kondom durch einen Druckschlauch mit dem luftblasenfrei gefüllten Tonometer verbunden. Zur Vermeidung hydrostatischer Druckdifferenzen in den einzelnen Aortenabschnitten wurde die Aorta sodann in ein großes wassergefülltes Standgefäß soweit eingetaucht, daß der Flüssigkeitsspiegel im Standgefäß mit der Ligatur, die die Aorta auf dem Glasrohr fixierte, abschloß. Vom Flüssigkeitsspiegel bis zum oberen Rand des Tonometerkolbens betrug die senkrechte Entfernung stets 28,5 cm, sodaß in der Aorta von vornherein ein Druck von 28,5 cm Wasser = 21 mm Hg herrschte. Die Füllschraube des Tonometers wurde erst nach Verbringung der Aorta in das Standgefäß geschlossen, sodaß sich Membran und Schreibhebel in ihrer Null-Lage befanden. Zur Füllung der Aorta und des Tonometerzylinders wurde Wasser von Raumtemperatur (um 20°) verwendet, das mit Methylenblau angefärbt war. Dadurch war es möglich, im Verlauf der Dehnung etwa auftretende Undichtigkeiten sofort an blauen Farbwolken im ungefärbtem Wasser des Standgefäßes zu erkennen und den Versuch als nicht verwertbar abzubrechen.

Das Füllvolumen der Aorta unter demselben hydrostatischen Druck wie zu Beginn des Versuches wurde durch Entleerung des Inhaltes der versuchsfertigen Aorta (samt Glasrohr- und Schlauchinhalt) in einen Meßzylinder bestimmt. Der bekannte Rauminhalt von Glasrohr und Schlauch wurde dann in Abzug gebracht. Außerdem bestimmten wir nebenbei in freilich nur grober Weise mit Maßband und Schublehre: 1. Länge des Aortenstückes vom Schnürring bis zum oberen Rand der Klemme, 2. oberen und unteren äußeren Umfang, sowie 3. vor dem Aufbinden und nach endgültiger Beendigung einer Versuchsserie die Wanddicken am zentralen und am peripheren Ende.

Vor- und Rücklauf des Tonometer-Kolbens waren so eingestellt, daß eine Volumverschiebung von 50 cm³ in einer Minute stattfand. Die Entdehnung begann sofort nach Beendigung der Dehnung durch Umschalten des den Kolben bewegendes Motors auf Rückwärtslauf. Der Zeitpunkt dafür wurde willkürlich gewählt, wenn eine charakteristische Kurve geschrieben war, es sei denn, daß das gesamte im Zylinder zur Verfügung stehende Volumen von 500 cm³ benötigt wurde oder Druckwerte auftraten, die einen Schreibhebelausschlag bis an den oberen Rand des Registrierkartons hervorriefen.

Nach Abschluß jedes Dehnungszyklus wurde die Füllschraube des Tonometers geöffnet und durch Nachfüllung aus einem kleinen Meßzylinder der etwa eingetretene Zuwachs an Volumen in der Aorta bestimmt.

Ergebnisse

I. Die typische Dehnungskurve

In Abbildung 1 ist das Original-Druck-Volumendiagramm einer Aortendehnung und -entdehnung als Beispiel aus 50 grundsätzlich gleichartig verlaufenen Versuchen wiedergegeben. Das Koordinatennetz wurde der Übersichtlichkeit halber nur für Abscissendifferenzen von 50 cm³ und für Ordinatenabstände von 50 mm Hg aufgezeichnet.

Abbildung 2 stellt dieselbe Kurve nach Umzeichnung in ein Koordinatennetz mit geradlinigen Koordinaten dar.

Die Abbildungen zeigen den für alle untersuchten Aorten charakteristischen Kurvenverlauf. Unterschiede zwischen den einzelnen Aorten oder zwischen verschiedenen langen Stücken derselben Aorta bestehen nur in quantitativer Hinsicht, also in Bezug auf den Grad der Anstiegssteilheit der einzelnen Kurvenabschnitte.

Die Kurve zeigt drei deutlich voneinander zu trennende Abschnitte. Bei Beginn der Füllung steigt der Druck zunächst rasch an. Die Druckzunahme wird dann allmählich geringer, sodaß die Kurve einen gegen die Abscisse konkaven Verlauf nimmt. Hierauf folgt ein Bereich, in dem gleiche Volumänderungen einen gleich großen Druckzuwachs bedingen, die Kurve also linear ansteigend verläuft. Schließlich wird die Steilheit des Druckanstieges wieder größer, sodaß nunmehr ein gegen die Abscisse konvexer Kurvenver-

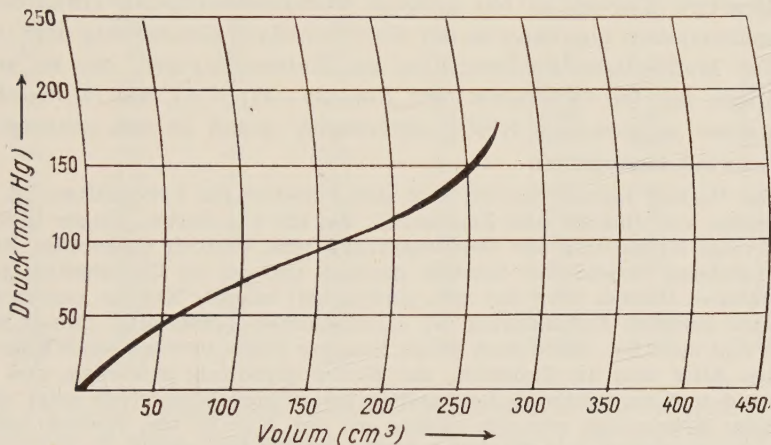


Abb. 1. Originalkurve der Dehnung und Entdehnung einer Rinderaorta in natürlicher Größe (Versuch Nr. 49).

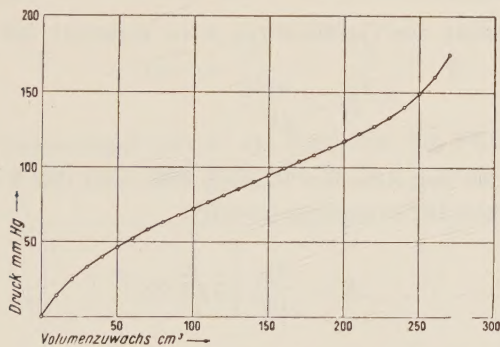


Abb. 2. Dieselbe Kurve wie in Abb. 1 nach Umzeichnung in ein geradliniges Koordinatensystem.

lauf zustande kommt. Solcher s-förmiger Kurvenverlauf mit einem geradlinigen Teil bei mittleren Druckwerten ist für das Verhalten des Aortenwindkessels besonders eigentümlich. Wir wollen diese Kurve im Folgenden als die „Charakteristik des Aortenwindkessels“ bezeichnen.

Der Verlauf von Dehnungskurven der Gesamtaorta, wie er hier unseres Wissens erstmals in direkter fortlaufender Aufschrift gezeigt wird, wurde von O. Frank auf Grund theoretischer Überlegungen aus jenen Werten qualitativ richtig abgeleitet, die durch Dehnung von Aorten-

wandstreifen und Aortenwandringen experimentell bestimmt worden waren. Auch die von *Hallock* und *Benson* an Aortensegmenten durch Messung von Einzelwerten gewonnenen Dehnungskurven zeigen dieselben charakteristischen Merkmale. Da die genannten Autoren immer das Volumen bzw. die Länge in Abhängigkeit von Druck- bzw. Kraftänderungen bestimmten, zeigen in ihren Diagrammen Konvexität und Konkavität in ihrer Lage zur Abscissenachse das gegensinnige Verhalten unserer Kurven. Zeichnet man derartige Kurven in ein unserer Versuchsanordnung entsprechendes Koordinatensystem um, dann ist der Kurvenverlauf gleichsinnig dem unserer Versuche. Methodische Fehlerquellen bei Untersuchungen, die zu anderen Ergebnissen führten (*Wertheim* (46), *Roy* (35—37) u. a.), hat *O. Frank* (5, 9) bereits einer eingehenden Kritik unterzogen, sodaß es sich erübrigt, noch einmal darauf einzugehen.

Daß der Verlauf solcher Kurven auch eine Funktion des Lebensalters ist, zeigen die Versuche von *Hallock* und *Benson* (12). Wo für die Aorten junger Individuen die s-förmige Krümmung der Dehnungskurve sehr deutlich ausgeprägt ist, wird sie im mittleren Lebensalter weniger deutlich und ist im Greisenalter gänzlich verschwunden. Hierbei wird das dem Anfangsteil unserer Kurven entsprechende, nach unten konkave Anfangsstück mit zunehmendem Lebensalter immer weniger konkav, und auch das obere nach unten konvexe Stück verliert seine Konvexität. Im hohen Alter sind die Endstücke der Kurve geradlinig geworden, und das in der Jugend und im mittleren Lebensalter geradlinige Mittelstück zeigt dagegen eine starke Krümmung, wie sich solches aus den Kurven von *Hallock* und *Benson* (12), die an kurzen Aortenstücken gewonnen wurden, ergibt.

II. Die Volumelastizität E' *

Die Volumelastizität des Gefäßrohres wird definiert als

$$(Gl. 1) \quad E' = \frac{dp}{dV}.$$

Aus den Werten der registrierten Kurven läßt sich die Volumelastizität in Annäherung aus dem Differenzenquotienten

$$(Gl. 2) \quad E' = \frac{\Delta p}{\Delta V} \left[\text{dyn/cm}^5 \right]$$

bestimmen. In folgender Tabelle 1 sind derart gewonnene E' -Werte für das in Abb. 1 dargestellte Druck-Volum-Diagramm zusammengestellt. Für die Größe ΔV wurden aus praktischen Gründen im allgemeinen 20 cm^3 gewählt. Nur zur besseren Erfassung des am Anfang steileren Anstiegs der Kurve in Abb. 1 wurden für diesen Teil des Kurvenverlaufes auch noch Zwischenwerte des Druckes für $\Delta V = 10 \text{ cm}^3$ abgelesen und zur Berechnung von E' mitverwendet.

* E' wird oft auch als Elastizitätsmodul bezeichnet, was zu Verwechslungen führen kann, da dieser Ausdruck im physikalischen und technischen Sprachgebrauch eine Materialkonstante bedeutet. Daher wird hier nach dem Vorschlag von *Ranke* (32) das Wort Volumelastizität gebraucht.

Tabelle 1

Zusammenstellung der Ergebnisse der Auswertung von Versuch Nr. 49

V Tono- meter cm ³	V total cm ³	p Tono- meter mm Hg	p total mm Hg	ΔV cm ³	Δp dyn/cm ²	E' ·10 ³ dyn/cm ²	α ·10 ⁵ dyn/cm ²
0	104	0	21				
10	114	14	35	10	18690	1,87	2,04
20	124	25	46	10	14690	1,47	1,75
40	144	40	61	20	20030	1,00	1,34
60	164	52	73	20	16020	0,80	1,23
80	184	63	84	20	14690	0,73	1,27
100	204	72	93	20	12020	0,60	1,17
120	224	81	102	20	12020	0,60	1,29
140	244	90	111	20	12020	0,60	1,41
160	264	99	120	20	12020	0,60	1,53
180	284	108	129	20	12020	0,60	1,65
200	304	117	138	20	12020	0,60	1,77
220	324	127	148	20	13350	0,67	2,10
240	344	140	161	20	17360	0,87	2,90
260	364	160	181	20	26700	1,34	4,72
270	374	175	196	10	20030	2,00	7,40

Nach der in Gl. 1 gegebenen Definition stellt die Steilheit des Druck-Volum-Diagrammes an einer bestimmten Stelle unmittelbar ein Maß für die Größe E' an dieser Stelle dar. Bezeichnet man den Winkel zwischen einer an beliebigem Punkt der Kurve angelegten Tangente und der Abszisse mit α , dann ist:

$$(Gl. 3) \quad tg \alpha = \frac{dp}{dV} \simeq \frac{\Delta p}{\Delta V} = E'$$

Eine graphische Darstellung von E' als Funktion des Füllungsvolumens der Aorta (also $E' = f(V)$) gibt Abb. 3 für die in Tab. 1 angeführten Werte. Das

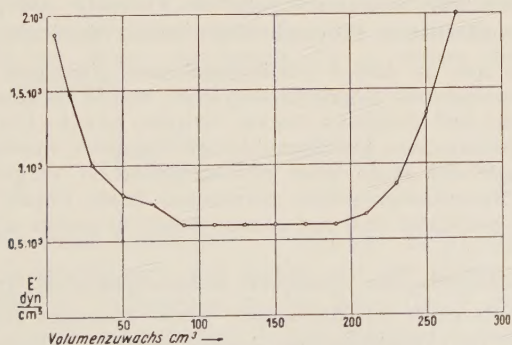


Abb. 3. Graphische Darstellung der Volumelastizität E' als Funktion des Füllungsvolumens der Aorta (für Versuch Nr. 49).

linear ansteigende Stück der Dehnungskurve stellt sich wegen der Konstanz von E' in diesem Bereich als horizontal verlaufender Kurventeil dar.

III. Der Volumelastizitätsmodul κ

Die Werte von E' für verschiedene Aorten, bzw. auch für verschieden lange Stücke ein- und derselben Aorta sind nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar. Dies deshalb, weil in Abhängigkeit vom Ausgangsvolumen der gleiche Volumzuwachs einen umso größeren Druckzuwachs macht, je kleiner das Ausgangsvolumen ist. In der folgenden Abb. 4 sind die Dehnungskurven von 8 verschiedenen Aorten in ein gemeinsames Koordinatensystem eingetragen, um zu zeigen, wie weitgehend sie sich voneinander unterscheiden. Je kleiner das Volumen der untersuchten Aorta von vornherein ist, desto steiler ist der Anstieg, den die Dehnungskurve zeigt. Die steilen Charakteristiken in Abb. 4 entsprechen kurzen, die weniger steilen längeren Aortenstücken. Die Dimensionen der Aortenstücke, deren Dehnungskurven in Abb. 4 zur Darstellung kommen, ergeben sich aus der folgenden Tab. 2.

Tabelle 2

Versuch Nr.	Länge [cm]	Durchmesser		V_0 [cm ³]
		Proximaler [cm]	Distaler	
21	18,0	2,4	2,0	60
7	15,5	2,8	2,0	68
49	12,0	3,5	3,3	104
4	20,0	3,2	2,8	132
13	16,0	3,6	3,1	140
34	15,5	3,7	3,3	153
44	17,5	3,8	3,5	193
31	20,0	3,8	3,1	196

V_0 ist das Volumen dieser Aortenstücke in ungedehntem Zustand, bzw. in jenem Füllungszustand, der in oben beschriebener Weise (vergl. Methodik, Seite 172) den Anfangsbedingungen unserer Versuche entspricht, ehe durch den Kolben ein zusätzliches Flüssigkeitsvolumen hineingepreßt wurde.

Die Übertragung der in Abb. 4 wiedergegebenen einzelnen Aortendehnungskurven in ein gemeinsames Koordinatensystem wurde folgendermaßen erzielt: Die Dehnungskurven der einzelnen Aorten wurden alle in Originalgröße photographiert. Die so gewonnenen photographischen Negative wurden (linear auf das zweifache vergrößert) mit Hilfe eines photographischen Vergrößerungsapparates auf ein mit dem Koordinatensystem versehenes Blatt Papier nullpunkts- und koordinatengerecht projiziert und auf diesem Blatt so genau als möglich nachgezeichnet.

Trotz der Unterschiede der einzelnen Dehnungskurven in Bezug auf ihre Steilheit, die sich in oben beschriebener Weise aus den verschiedenen großen Ausgangsvolumina (V_0) der einzelnen Aorten ergeben, zeigen aber alle übereinstimmend die charakteristische s-förmige Krümmung, wie sie für Abb. 1 beschrieben wurde.

Um die Einzelversuche an verschiedenen Aorten, die sich durch verschiedene Ausgangsvolumina voneinander unterscheiden, miteinander vergleichen

zu können, wurde im Folgenden der Volum-Elastizitätsmodul κ für die verschiedenen untersuchten Aortenstücke bestimmt. κ ergibt sich nach der von O. Frank (5, 8) gegebenen Definition aus der Beziehung:

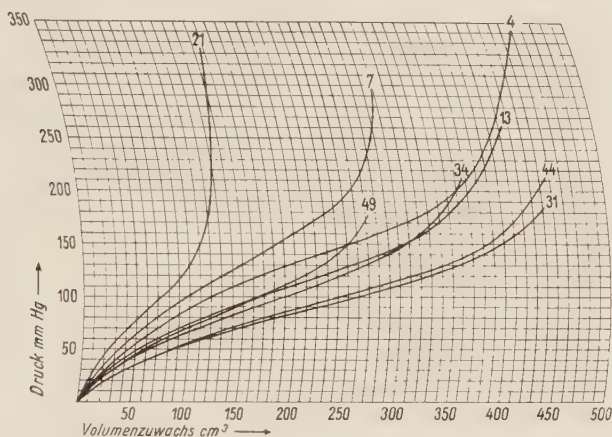


Abb. 4. Dehnungskurven von 8 verschiedenen Aortenstücken in ein gemeinsames Koordinatensystem eingezeichnet. Die Zahlen am oberen Ende jeder Kurve sind die Versuchsnummern. Dimensionen der einzelnen Aorten siehe Tabelle 2.

(Gl. 4)

$$\kappa = E'V \text{ [dyn/cm}^2\text{]}$$

Mit anderen, für das elastische Verhalten der Rohrwand wichtigen Größen hängt nach O. Frank* κ bekanntlich folgendermaßen zusammen:

$$\gamma_t = \frac{dp}{dr} r$$

$$\gamma_l = \frac{dp}{dl} l$$

$$\gamma_D = \frac{dp}{dD} D$$

Hierbei bedeutet γ_t den Modul in der Querrichtung, γ_l den Modul in der Längsrichtung, γ_D den Modul in der Dickenrichtung. p ist der Druck, r der Radius, l die Länge, D die Dicke der Wand des Rohres. Zu κ stehen diese Moduln nach O. Frank (5) in der Beziehung:

$$\kappa = \frac{dp}{dV} \cdot V = \frac{\gamma_t \cdot \gamma_l}{\gamma_t + 2\gamma_l}$$

Man hat also für einen bestimmten Punkt der Dehnungskurve den Differenzquotienten zu bestimmen und diesen mit der diesem Punkt entsprechenden Volumgröße zu multiplizieren. Als Wert für V muß hier das Gesamtvolumen im jeweils betrachteten Punkt eingesetzt werden. Da es sich bei den Werten von E' und damit auch von κ um den Mittelwert jenes Kurvenstückes im Bereich des jeweiligen ΔV handelt, wurde als V zur Berechnung von κ der Mittelwert zwischen den beiden Grenzen von ΔV benützt.

* O. Frank Sitzungsber. Ges. Morph. u. Physiol. 27 (1926): 29

Zu den an dem Eichnetz angegebenen Volumswerten, die nur den Volumszuwachs bedeuten, muß dann dort V_0 hinzugezählt werden. In der folgenden Abb. 5 ist der Volumelastizitätsmodul κ als Funktion des Füllungsvolumens V dargestellt. Die ausgezogene Kurve gibt die Mittelwerte aller für 7 verschiedene Aorten ermittelten Einzelbestimmungen wieder. Kurve 21 wurde dabei deshalb nicht berücksichtigt, weil hier der Versuch schon bei geringem Volumszuwachs zu so hohen Druckwerten führte, daß der Versuch viel früher als die anderen abgebrochen werden mußte. Die eingetragenen Punkte oberhalb und unterhalb der Mittelwertskurve von κ geben die Größen der beobachteten Einzelwerte an und vermitteln gleichzeitig ein Bild über die Streuung der Einzelbeobachtungen um den Mittelwert.

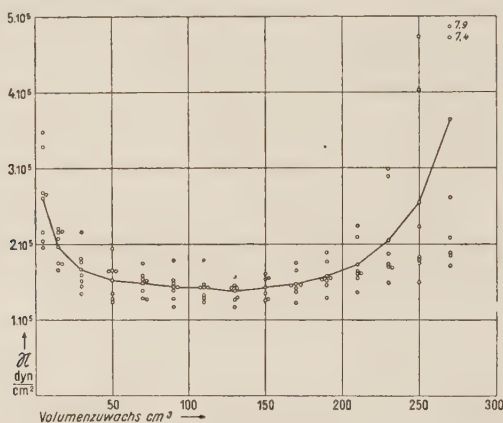


Abb. 5. Graphische Darstellung des Verlaufes des Volumelastizitätsmoduls κ als Funktion des Füllungsvolumens der Aorta. Ausgezogene Kurve: Mittelwerte aus den in Abb. 4 gezeigten Versuchen unter Weglassung von Versuch Nr. 21. Punkte: Lage der zur Durchschnittsberechnung verwendeten Einzelwerte.

Das Herausfallen von Einzelwerten aus dem zu erwartenden zügigen Kurvenverlauf von κ ist nicht zuletzt durch eine nicht genügend feine Ablesung der Druckwerte in mm Hg an den Originaldehnungskurven bedingt. Es hatte aber keinen Sinn, Werte unter 1 mm Hg an den Dehnungskurven ablesen zu wollen, wie früher schon bemerkt wurde.

Eine Streuung von κ um den Mittelwert wird für verschieden lange Aortenstücke allein schon deshalb erwartet werden müssen, weil sich die elastischen Eigenschaften der Rohrwand von proximal nach distal ändern. Wo am proximalen Ende die Aorte ein nahezu rein elastisches Gefäß ist, in dem nur wenige Muskelfasern vorhanden sind, ist am distalen Ende die Muskulatur in der Wand viel stärker entwickelt. Allein schon aus diesem Grund werden die κ -Werte auch für zwei Aortenstücke gleichen Volumens miteinander nicht vergleichbar sein, wenn das erste Stück aus dem proximalen Teil, das zweite Stück aus dem distalen Teil derselben Gesamtaorta stammt. Wie sich der Verlauf von κ als Funktion des Füllungsvolumens dar-

stellt, wenn man das Aortenstück mit dem kleinsten V_0 mit jener Aorta, die das größte V_0 hatte vergleicht, zeigt Abbildung 6.

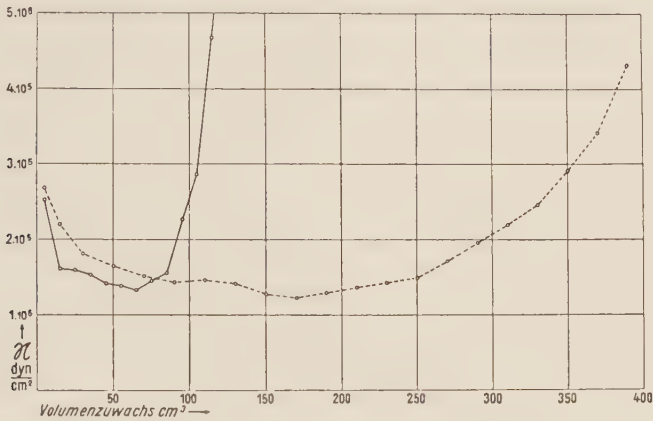


Abb. 6. Graphische Darstellung von κ als Funktion des Füllungsvolumens der Aorta wie in Abb. 5, aber für die Versuche mit dem kleinsten und mit dem größten V_0 nebeneinandergestellt (Versuch Nr. 21, $V_0 = 60$ cm³ und Versuch Nr. 31, $V_0 = 196$ cm³). Vgl. die entsprechenden Dehnungskurven in Abb. 4.

Es wäre eine Aufgabe für sich, die Änderung von κ für Aortenstücke gleichen Volumens festzustellen, wenn man von proximal nach distal fortschreitend, aus einer Gesamtaorta herausgeschnittene, verschiedene Rohrabschnitte untersucht. Insbesondere müßte dann die nach distal zunehmende Bedeutung der Wandmuskulatur in der Größe des jeweiligen κ wahrscheinlich ihren Ausdruck finden. Daß die im distalen Teil der Aorta, z. B. in der Bauchorta, bereits sehr stark entwickelte Gefäßwandmuskulatur einen Einfluß auf die Größe von κ , also auf die Härte des Windkessels besitzt, ist sehr wahrscheinlich.

IV. Hysteresis-Erscheinungen

Eine weitere Erscheinung, die für die Eigenschaften elastischer Körper von wichtiger Bedeutung ist und auch für die Funktion der Aorta als Windkessel besonders ins Gewicht fällt, betrifft die elastische Unvollkommenheit. Abbildung 7 zeigt zwei Dehnungskurven desselben Aortenstückes, wobei a die fünfte Dehnung und b die siebente Dehnung wiedergibt. In a liegt die für die Entdehnung registrierte Kurve in ihrem ganzen Verlauf unterhalb der Dehnungskurve. Die Dehnungskurve ist durch einen Pfeil nach rechts oben, die Entdehnungskurve durch einen Pfeil nach links unten besonders gekennzeichnet. Nach erfolgter Dehnung und Entdehnung ist also ein Deformationsrest zurückgeblieben. Dies äußert sich derart, daß die Entdehnungskurve den 0-Wert des Druckes (in unserem Koordinatensystem der Abbildung 7 a) nicht beim 0-Wert des Volumens auf der Abscissenachse erreicht,

sondern daß das Volumen bei diesem Druck noch größer ist, als es dem 0-Wert auf der Abscisse entspricht. Würde man bis zum Ausgangsvolumen entdehnen, wie es vor Beginn der Dehnung geherrscht hat, so müßte der Druck unter den 0-Druck unseres Koordinatensystems absinken. Solches wurde aber nicht zur Aufschrift gebracht, da bei dem verwendeten Registrierinstrument der Schreibhebel ein Unterschreiten des Koordinatenwer-

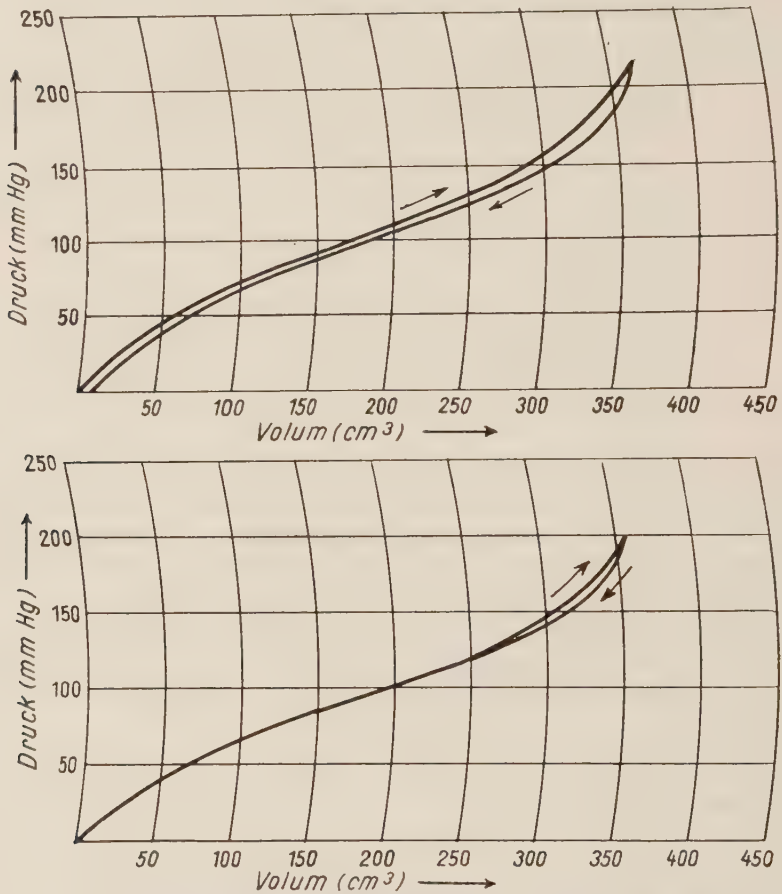


Abb. 7 a und 7 b. Originalkurven des 5. und des 7. Dehnungszyklus derselben Aorta (Versuch Nr. 32 und 34)

tes 0 infolge eines arretierenden Anschlages nicht gestattet. Die Bestimmung der Volumzunahme der Aorta nach Dehnen und Entdehnen, durch Ablesen der Abscissendifferenz auf oder in nächster Nähe der 0-Abscisse, ergibt rund 10 cm³. Es ist dies sehr angenähert dasselbe Volumen, das sich auch direkt ergab, wenn man die Aorta nach Beendigung des Versuches durch Nachfüllen wieder auf den am Versuchsbeginn herrschenden Anfangswert des Druckes (entsprechend dem Koordinatenwert 0) brachte.

Bemerkenswert ist im Verlauf der beiden Kurven bei Dehnung und Entdehnung, daß die Abscissendifferenz vom 0-Druck nach mittleren Druckwerten zu kleiner und von da ab nach hohen Druckwerten zu wieder größer wird. Die Fläche zwischen beiden Kurven ist eine Hysteresisfläche, die infolge elastischer Nachdehnung zustandekommt. Die Größe dieser Fläche ist in bekannter Weise ein Maßstab für die Größe des Arbeitsverlustes beim Dehnen und Entdehnen der Aorta. Im Gebiete des geradlinigen Verlaufes der Aorten-Charakteristik, also im Bereich des mittleren Blutdruckes, ist die Hysteresis am kleinsten. Wo im Bereich niedriger Druckwerte die Volumendifferenz der Aorta vor und nach dem Dehnen rund 10 cm^3 bei gleichem Innendruck beträgt, ist diese Differenz für mittlere Druckhöhen nur $6\text{--}7 \text{ cm}^3$ und bei hohen Drucken angenähert 17 cm^3 . Wenn man die Dehnung und Entdehnung wiederholt, so ist nach zwei weiteren Dehnungszyklen (also bei der 9. Dehnung und Entdehnung) die Hysteresisfläche viel kleiner geworden (Abb. 7 b). Im unteren Bereich decken sich die beiden Kurven schon sehr vollkommen und nur im Gebiet hoher Druckwerte ist noch eine Hysteresisfläche übrig geblieben. Daß auch diese Hysteresis noch weitgehend verschwinden kann, zeigt der Versuch in Abbildung 1, der ebenfalls einen vollständigen Dehnungszyklus wiedergibt. Hier war die 15. Dehnung derselben Aorta vorgenommen worden. In diesem Fall decken sich die Kurven schon nahezu vollständig und Reste der Hysteresis sind nurmehr dadurch angedeutet, daß im untersten und obersten Bereich der Aorten-Charakteristik der Strich des Kurvenzuges eine deutliche Verbreiterung aufweist. Je öfter man Dehnung und Entdehnung wiederholt, desto kleiner wird der Arbeitsverlust infolge der Hysteresis des elastischen Materials der Aortenwand. Bei Besprechung der Ergebnisse soll auf die theoretische Seite dieser hier gezeigten Erscheinung eingegangen werden, soweit sie für Kreislaufvorgänge von Interesse ist. Es ist noch zu bemerken, daß, wie in dem hier gezeigten Beispiel, sich grundsätzlich alle untersuchten Aorten verhielten.

Besprechung der Ergebnisse

Aus den vorliegenden Untersuchungen hat sich ergeben, daß der Druck in der Aorta mit zunehmender Füllung einen charakteristischen s-förmigen Anstieg zeigt, wie solches aus Abb.1 und Abb.2 zu entnehmen ist. Von geringen Graden der Aortenfüllung ausgehend, steigt der Druck zuerst steiler an, dann wird bei mittleren Füllungsgraden der Anstieg flacher, um bei höheren Füllungsgraden neuerdings steiler zu werden. Während bei niederen Füllungsgraden die Zunahme des Druckanstieges mit steigender Füllung kleiner, bei hohen Füllungsgraden die Zunahme des Druckanstieges mit fortschreitender Füllung größer wird, ist für mittlere Füllungszustände bemerkenswert, daß der Druckanstieg nicht nur am wenigsten steil erfolgt, sondern daß außerdem für die funktionelle Abhängigkeit zwischen Volumen und Druck in großer Annäherung eine einfache lineare Beziehung Gültigkeit hat.

Der Volumelastizitäts-Modul κ — so wie er früher definiert wurde — hat also, wie sich dies aus Abb. 5 ergibt, bei mittleren Füllungszuständen bzw. bei mittleren Druckwerten einen Minimalwert und ist für diese Werte außerdem durch eine Konstanz gekennzeichnet.

Dieses eigentümliche Verhalten der Aorta in Bezug auf ihre Volumselastizität unterscheidet diese wesentlich vom Verhalten anderer dehnbarer Röhren und Schläuche. Es soll später noch darauf zurückgekommen werden, worin dieser Unterschied besteht, und es soll auch versucht werden, eine Erklärung für diese Eigentümlichkeit im Verhalten der Aorta zu geben. Da sich aus diesem Verlauf der Aortendehnungskurve Folgerungen für die Funktion von Herz und peripheren Kreislauf ergeben, soll diese hier aufgezeigte Dehnungskurve als die „Charakteristik des Aortenwindkessels“ bezeichnet werden.

Wenn auch keine sicher übereinstimmenden Angaben für den diastolischen und für den systolischen Druck sowie über die Größe des mittleren Blutdruckes beim Rinde vorzuliegen scheinen, so ist doch aus den ungefähren Werten, die aus der Literatur in Erfahrung zu bringen waren, mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit die Annahme berechtigt, daß der diastolische Blutdruck nahe am Beginn, der systolische Blutdruck nahe am Ende des linear ansteigenden Kurventeils der Aortencharakteristik gelegen ist. Die Druckschwankungen, wie sie der Blutdruck-Amplitude entsprechen, erfolgen also ungefähr um die Mitte des linear ansteigenden Mittelstückes der Aorten-Charakteristik. Diese der Blutdruck-Amplitude entsprechenden Druckschwankungen spielen sich demnach bei jenem Dehnungszustand des Aortenwindkessels ab, bei dem dieser Windkessel am weichsten ist und einer weiteren zusätzlichen Füllung durch das Schlagvolumen des Herzens, die kleinste mögliche Gegenkraft entgegengesetzt. Es scheint also der Aortenwindkessel an die Größe des normalerweise herrschenden mittleren Blutdruckes besonders angepaßt zu sein. Außerdem herrscht für den Bereich des Betriebsdruckes in diesem Windkessel eine lineare Abhängigkeit zwischen Druck und Volumen.

Aus solchem Verhalten der Aorta werden sich erstens Konsequenzen für die Dynamik des Herzens und zweitens für den Ablauf bestimmter Vorgänge im peripheren Kreislauf ergeben müssen.

Aorten-Charakteristik und Dynamik des Herzmuskels

Wo der Windkessel im Bereiche zwischen diastolischem und systolischem Druck, wie sich aus den Werten für κ ergibt, am weichsten ist, also einer zusätzlichen Füllung durch das Schlagvolumen den geringsten Widerstand entgegengesetzt, hat das Herz in diesem Bereich die Möglichkeit, sein Schlagvolumen unter geringstem Kraftzuwachs des Herzmuskels auszuwerfen. Im Gebiet geringerer Druckwerte, im Anfangsteil der Aorten-Charakteristik, ist

zwar die absolute Größe der Kraftentwicklung im Myocard kleiner, jedoch muß während der Austreibung eines gleich großen Schlagvolumens ein größerer Druckanstieg bzw. ein größerer Kraftzuwachs im Myocard zustandekommen. Dasselbe gilt in noch höherem Maße für den Bereich hoher Druckwerte, wie sie dem Endstück der Aorten-Charakteristik entsprechen. Nicht nur, daß das Herz hier im Ganzen eine größere Kraft aufzubringen hat, um ein gleichgroßes Schlagvolumen wie früher auszutreiben, es muß darüber hinaus während der Austreibungsperiode selbst einen umso größeren Kraftzuwachs hervorbringen, je steiler die Linie der Aorten-Charakteristik ansteigt. Es scheint demnach die Tendenz zu herrschen, den Blutausschwurf während der Austreibungszeit so zu regeln, daß ein Minimum des Kraftzuwachses im Herzmuskel während der Austreibung erfolgt, und außerdem der erfolgende Kraftzuwachs für die Dauer der Austreibungsperiode möglichst konstant gehalten wird. Dies bedeutet für den Herzmuskel, daß im Gebiete mittlerer Blutdruckwerte die Annäherung an die Bedingungen einer isotonischen Muskelkontraktion während der Austreibung am größten ist. Je weiter man von mittleren Werten des Blutdruckes nach unten und oben geht, in desto höherem Grade wird die Muskeltätigkeit während der Austreibung auxotonisch. Weiterhin ergibt sich aus dem Verhalten des 2. Differentialquotienten der Aorten-Charakteristik noch Folgendes: Im Bereiche niedriger Druckwerte, wo die absolute Größe der Kraft bei der Austreibung klein, der Kraftzuwachs bei der Austreibung aber größer ist als bei den Werten des normalen mittleren Blutdruckes, nimmt während der Austreibungsperiode selbst der Druckzuwachs in der Aorta ab, da der Windkessel mit fortschreitender Füllung weicher wird. Mit fortschreitendem Blutausschwurf wird so der Kraftzuwachs, den der Herzmuskel zur Austreibung des Blutes benötigt, fortlaufend kleiner, und er erreicht ein Minimum am Ende der Austreibungszeit. Soweit die Kraftentwicklung des Muskels vom Aortendruck abhängt, wird also mit fortschreitender Austreibung des Blutes eine fortschreitende Annäherung an die Isotonie erzielt. Der isotonische Grenzfall wird allerdings nie erreicht werden können, da selbst unter den Bedingungen eines normalen mittleren Blutdruckes ein Druckzuwachs während der Austreibung, mag er auch am kleinsten sein, immer noch vorhanden sein muß. Bei hohen Werten des Aortendruckes, entsprechend dem steilen und dabei zur Abscissenachse konvexen Verlauf des Endstückes der Charakteristik, ist die Kraftentwicklung des Herzmuskels von drei Faktoren beherrscht. Erstens muß er entsprechend dem hohen absoluten Druck im Moment der Klappenöffnung eine große Kraft entwickeln. Zweitens muß er während der Austreibungszeit eines gleichgroßen Schlagvolumens wie früher einen der größeren Steilheit der Kurve entsprechenden größeren Kraftzuwachs bei der Muskelkontraktion hervorbringen. Drittens wird wegen der Konvexität der Aorten-Charakteristik nach unten der Kraftzuwachs im Muskel während der Austreibung fortschreitend noch größer werden müssen. Die Muskeltätigkeit wird also im Verlaufe der Austreibung selbst in immer höherem Maße auxotonisch und entfernt sich fortlaufend immer mehr von einer isotonischen Aktion. Solche Abhängigkeiten gelten für die Kraft-

bzw. Spannungsentwicklung im Herzmuskel, soweit der Aortendruck hierfür allein maßgeblich ist.

Entsprechend den Beziehungen zwischen Druck und Wandspannung in einem muskulösen Hohl-Organ, spielen allerdings in bekannter Weise auch noch andere Abhängigkeiten für die Muskelkraft hier herein. Für ein kugeliges Hohl-Organ ist die Beziehung zwischen Druck (p), Wandspannung (S)

und Radius der Kugel (r) gegeben durch die Beziehung $p = \frac{2S}{r}$ bzw. $S = \frac{p \cdot r}{2}$

In erster grober Annäherung gilt diese Beziehung auch für die Verhältnisse im Herzen. Außer dem Einfluß, den der Druck auf die Kraftentwicklung im Myocard hat, kommt also für die Wandspannung bzw. die Kraftentwicklung des Myocards auch noch die Größe von r in Betracht, also der jeweilige Krümmungsradius der Herzwand. Während der Austreibung kommt es also durch die Abnahme des Krümmungsradius, auch im Falle, daß der Druck konstant bliebe, zu einer fortschreitenden Abnahme der Kraftentwicklung in der Herz-Muskelwand. Unabhängig von der Beziehung zwischen Muskelkraft und Krümmungsradius des Hohl-Organes, gilt aber für die Abhängigkeit der Muskelkraft vom Druck beim Austreiben des Blutes in die Aorta die früher besprochene Beziehung, die sich aus dem Verlauf der Aorten-Charakteristik ergibt. Bei niedrigen Werten des Aortendruckes wird sich die Abnahme des Krümmungsradius und die Abnahme des Druckzuwachses in der Aorta gleichsinnig auswirken und während der Austreibung dazu führen, daß die Kraftentwicklung im Myocard abnimmt. Bei niedrigen Blutdruckwerten wird es demnach dem Herzmuskel ganz besonders leicht gemacht, ein Blutvolumen auszuwerfen und den Windkessel wieder aufzufüllen. Bei mittleren Blutdruckwerten, wo der Druckzuwachs in der Aorta während der Austreibung konstant bleibt, wird eine Abnahme der Muskelkraft während der Austreibung nur soweit zu erwarten sein, als die Abnahme des Krümmungsradius der Muskelwand während der Austreibung eine solche bedingt. Es muß hierbei die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, daß der geringe Kraftzuwachs in den Herzmuskelfasern, wie er dem Mittelstück der Aorten-Charakteristik entspringt, durch die Abnahme des Krümmungsradius der Herzmuskelwand weitgehend kompensiert wird. Je vollkommener solches zuträfe, desto vollkommener würde eine Annäherung an den Grenzfall rein isotonischer Verkürzung der Herzmuskelfasern erreicht. Im steilen Endstück der Aorten-Charakteristik wird die Abnahme des Krümmungsradius der Muskelwand des Herzens gleichfalls eine Abnahme der Kraftentwicklung mit fortschreitender Verkürzung der Muskelfasern zur Folge haben. Da aber in diesem Fall während der Austreibung nicht nur der Druck besonders steil ansteigt, sondern mit zunehmender Austreibung solcher Anstieg immer steiler wird, muß von seiten des Druckes ein großer, sich während der Kontraktion immer weiter steigender Kraftzuwachs in den Muskelfasern die Folge sein, der sein Maximum am Ende der Austreibungszeit erreicht. Die auf die Kraftentwicklung gegensätzlich wirkende Abnahme des Krümmungsradius bei der Austreibung, wird sich in diesem Falle viel weniger auf eine fortschreitende Entlastung der Herzmuskelfasern während der

Austreibung auswirken können. Die Muskelfaserverkürzung erfolgt demnach in höherem Grade auxotonisch, als dies bei geringeren Werten des Aortendruckes zutrifft.

Für die Dynamik der Muskelkontraktion sind diese hier aufgezeigten Abhängigkeiten von Bedeutung. Bekanntlich bringt es der Elementarvorgang bei der Muskelkontraktion mit sich, daß mit zunehmender Verkürzung die Fähigkeit einer Muskelfaser zur Kraftentwicklung fortlaufend kleiner wird. Auf der Höhe der Verkürzung ist die Kraftentwicklung ein Minimum. Nimmt man auf der Höhe der Verkürzung dem Muskel einen Teil der gehobenen Last ab, dann kann er sich noch weiter verkürzen und zusätzlich noch weitere mechanische Arbeit in bekannter Weise leisten. Je besser dieser „innere Kraftablauf“ des Muskels, der mit zunehmender Verkürzung zu einer fortschreitenden Abnahme der Kraftentwicklung führt, mit jenem Kraftablauf übereinstimmt, der dem Muskel durch die äußeren mechanischen Bedingungen aufgezwungen wird, desto größer ist der Betrag mechanischer Arbeit, der aus dem Muskel herausgeholt werden kann. Bekannt sind in diesem Zusammenhang die hohen Arbeitsbeträge, die z. B. ein Skelettmuskel bei der Schleuderzuckung hervorbringt. In solchem Falle steht der „innere Kraftablauf“ im Muskel in besonders guter Übereinstimmung mit jenem „äußeren Kraftablauf“, wie er durch die Beschleunigung träger Massen bedingt ist.

Für den Herzmuskel bestehen die günstigsten Bedingungen zum Blutausschwurf dann, wenn bei zunehmender Verkürzung seiner Fasern eine immer kleiner werdende Kraftentwicklung nötig ist. Es wird dies dort zutreffen, wo die Aorten-Charakteristik am wenigsten steil ansteigt. Denn dort wird die durch den Druckanstieg bedingte Auxotonie deshalb am kleinsten gehalten, weil die Abnahme des Krümmungsradius der Herzmuskelwand einer Spannungserhöhung bei der Austreibung am vollkommensten entgegenwirkt. In den Gebieten des steileren Anstieges der Aorten-Charakteristik wird unter sonst gleichen Bedingungen die Spannungszunahme des Herzmuskels mit zunehmender Verkürzung seiner Fasern größer sein. Während aber im Bereich niedriger Druckwerte die Spannungszunahme mit fortschreitender Austreibung in dem Maße kleiner werden kann, als der Windkessel der Aorta weicher wird, liegen bei hohen Druckwerten die Verhältnisse für die Austreibung besonders ungünstig. Abgesehen davon, daß der Kraftzuwachs im Muskel während der Verkürzung seiner Fasern besonders groß sein muß, weil der Windkessel viel härter ist als bei den Werten mittleren Druckes, muß, da der Windkessel während der Austreibung selbst noch fortlaufend härter wird, die Kraftentwicklung des Muskels während der Verkürzung seiner Fasern immer noch weiter zunehmen. Die Belastung der Muskelfasern wird so mit ihrer zunehmenden Verkürzung immer größer, wo sie ihrerseits aber nur imstande sind, eine immer kleinere Kraft mit zunehmender Verkürzung zu entwickeln. Der durch die äußeren mechanischen Vorgänge dem Herzen aufgezwungene Kraftablauf entfernt sich in diesem Falle am weitesten von jenem Kraftablauf, wie ihn der Elementarvorgang bei der Kontraktion der Muskelfasern mit sich bringt.

Es wird eine spätere Aufgabe sein müssen, diese Verhältnisse z. B. unter den Bedingungen eines arteriellen Hochdruckes noch eingehend zu untersuchen und vor allem in Erfahrung zu bringen, wie sich in solchem Fall, für die verschiedenen Formen einer Hypertonie, der Verlauf der Aorten-Charakteristik darstellt. Auch mit zunehmendem Lebensalter werden die physikalischen Bedingungen beim Blutausswurf des Herzens in dem Maße Veränderungen aufweisen, als der Verlauf der Aorten-Charakteristik ein anderer wird.

Wenn im Bereiche mittlerer Blutdruckwerte in großer Annäherung die Aorten-Charakteristik geradlinig ansteigt, so bedeutet dies weiterhin, daß in diesem Bereich der durch ein bestimmtes Schlagvolum (V_1) erzielte Druckanstieg der Größe des Speichervolumens ($V_1 - V_2$) direkt proportional ist, wobei V_2 das aus der Aorta in die Peripherie während der Austreibungszeit abfließende Blut bedeutet. Die Höhe der Blutdruckamplitude gibt also einen direkten Maßstab für die Größe des Speichervolumens für die einzelnen Herzschläge. Bei stationären Bedingungen im peripheren Kreislauf, wenn das Abflußvolumen konstant bleibt, ändert sich dann die von Herzschlag zu Herzschlag erzielte Blutdruckamplitude sehr angenähert in gleichem Ausmaß wie sich das Schlagvolum von Herzschlag zu Herzschlag ändert. Andererseits wird die Druckdifferenz zwischen dem Druck im Zeitpunkt des Klappenschlusses bei der Diastole und dem Druck im Zeitpunkt der Klappenöffnung bei der folgenden Systole einen Maßstab geben für die Größe des in dieser Zeitspanne aus der Aorta abgeflossenen Volumens. Wegen des geradlinigen Verlaufes der Aorten-Charakteristik im Gebiet mittlerer Blutdruckwerte kann man also aus den relativen Größen der auftretenden Druckdifferenzen die relativen Größen solcher Volumswerte direkt ablesen.

Wenn auch auf weitere Konsequenzen, die sich hieraus ergeben, an dieser Stelle nicht eingegangen werden soll, so ist z. B. für die Auswertung fortlaufend geschriebener Blutdruckkurven usw. die Kenntnis dieser Zusammenhänge von Interesse.

Aorten-Charakteristik und Blutdruck-Regelung.

Weitere Folgerungen aus dem Verlauf der Aorten-Charakteristik ergeben sich auch noch für die Regelvorgänge im Kreislauf allgemein und für die Regelung des Blutdruckes im besonderen. Für die Blutdruckregulierung handelt es sich um ein geschlossenes, auf sich selbst zurückwirkendes System, wobei die Druckschwankungen im Windkessel selbst zur Einregulierung des Druckes in diesem Windkessel wieder verwertet werden. Demnach muß das Verhalten der Aorten-Charakteristik für den Ablauf des Regelvorganges von maßgeblicher Bedeutung sein.

Man kann einen Regelmechanismus, wie er hier vorliegt, weitgehend mit jenen Regeleinrichtungen vergleichen, die in der Technik angewendet wer-

den *. Die „Regelgröße“ ist in unserem Fall der Blutdruck. Der möglichst konstant zu haltende „Sollwert“ ist der mittlere Blutdruck in Aorta und den großen Gefäßen. Diese entsprechen jenem Teil des Reglers, der in der Technik als die „Regelstrecke“ bezeichnet zu werden pflegt. Durch „Fühler“ in den Gefäßwänden wird der Druck in der Regelstrecke fortlaufend unter Kontrolle gehalten. Als Fühler funktionieren zur Blutdruckregulierung Aorten-depressor und Carotissinusnerv. Steigt der Druck im Windkessel, werden diese stärker, sinkt der Druck im Windkessel, dann werden diese Fühler in bekannter Weise schwächer erregt. Ein Steigen der Erregung führt zu einer Herabsetzung, ein Sinken der Erregung zu einer Erhöhung des Erregungszustandes im medullären Vasomotorenzentrum. Im Gesamtsystem des Reglers wirkt dieses als das „kräftebeherrschende Zentrum“. Die Zunahme seiner Erregung bedeutet Verengung, die Abnahme seiner Erregung Erweiterung der peripheren Gefäße. Durch Verengung der peripheren Gefäße wird der Abstrom aus dem Windkessel vermindert und der Druck in diesem erhöht, durch Erweiterung der peripheren Gefäße wird der Blutabstrom aus dem Windkessel vermehrt und der Druck im Windkessel vermindert. So wirken in diesem in sich geschlossenen System die Druckschwankungen in der Aorta über die Blutdruckzügler, das Vasomotorenzentrum und die Abflußregulierung in der Peripherie auf den Druck im Windkessel selbst wieder zurück und das Ganze ist als ein rückgekoppeltes System mit Gegenschaltung aufzufassen, also als ein in sich geschlossener Regelkreis. Das Prinzip der Gegenschaltung bzw. Gegenkoppelung ist hierbei in der Weise verwirklicht, daß eine Zunahme der Erregungsgröße in den Blutdruckzüglern eine Herabsetzung der Erregungsgröße im Vasomotorenzentrum nach Art einer zentralnervösen Hemmung hervorbringt. Eine Abnahme der Erregung in den Blutdruckzüglern läßt die Hemmung schwächer werden und führt so zu einer Steigerung der Erregung im kraftregulierenden Zentrum — dem Vasomotorenzentrum in der Medulla.

Ein „Regler“, wie er hier vorliegt, unterscheidet sich weder in Bezug auf den Aufbau des Regelkreises aus Einzelgliedern, noch in Bezug auf seine Funktion grundsätzlich von jenen Regelmechanismen, wie sie die Techniker zur Konstanterhaltung der verschiedensten physikalischen Zustandsgrößen konstruiert haben. Auch was die Funktionen und die Zielsetzung dieses biologischen Regelapparates betrifft, so kann man dieselben physikalischen Gegebenheiten erwarten, wie sie bei anderen, nicht biologischen, in der Technik verwendeten Regelkreisen vorliegen. Sicherlich müssen 2 Bedingungen vor allem erfüllt sein. Erstens muß in diesem System eine sogenannte „statische Stabilität“ bestehen, d. h. eine Auslenkung des Blutdruckes aus seiner Gleichgewichtslage, muß wieder zur alten Gleichgewichtslage zurückführen. Zweitens muß aber auch eine „dynamische Stabilität“ bestehen, d. h. eine Störung, die durch Auslenkung aus der Gleichgewichtslage verursacht wird, muß sich wieder beruhigen und muß wieder mit der Zeit abklingen. Keinesfalls darf es dazu kommen, daß Schwingungen um die

* Vergl. R. Wagner, Naturwissenschaften 37 (1950): 128 — Derselbe, Bayer. Akad. d. Wissenschaften, Festvortrag 1950.

Gleichgewichtslage auftreten, deren Amplitude statt abzunehmen zunimmt, die also statt eines Dekrementes ein Inkrement zeigen.

Wo es schwierig oder bisher unmöglich ist, die Konstanten dieses biologischen Blutdruckreglers oder anderer lebenswichtiger Reglerkreise im Organismus quantitativ in Erfahrung zu bringen und insbesondere jene Glieder des Reglerkreises genauer kennenzulernen, die im Zentralnervensystem die Kräftesteuerung besorgen, läßt sich aber auf Grund der gewonnenen Aorten-Charakteristik einiges aussagen über das Verhalten des Fühlers in diesem Blutdruckregler. Die spannungsempfindlichen Endorgane des Aortendepressors und Carotissinusnerves kontrollieren unter normalen Verhältnissen des Blutdruckes diesen Druck im Bereich mittlerer Druckwerte, also im geradlinigen Stück der Aorten-Charakteristik. Hierbei ist bekannt, daß nicht die absolute Größe des herrschenden Druckes den adäquaten mechanischen Reiz für die Blutdruckzügler darstellt, sondern daß es vielmehr die Änderung des Druckes mit der Zeit ist, die als Reiz wirksam wird. Durch die Untersuchungen von E. Moissejeff (23), von E. Koch (18), von Gollwitzer-Meier und H. Schulte (11) ist solches klargelegt worden. Die Nervenendorgane der Blutdruckzügler, also die „Meßfühler“, welche den Windkesseldruck unter Kontrolle halten, besitzen eine Differentialquotienten-Empfindlichkeit. Sie verhalten sich in solcher Hinsicht nicht anders wie viele Meßsysteme, die in der Regeltechnik angewendet dem Techniker zur Konstanterhaltung eines Zustandes dienen.

Für den Fühler eines Reglers ist es zweckmäßig, wenn zwischen der Regelgröße (in unserem Falle dem Blutdruck) und der Ausgangsgröße des Meßwerkes, welche das Verstellsystem des Reglers beeinflusst (in unserem Fall der Intensität der Nervenimpulse, welche in das Vasomotorenzentrum strömen), eine möglichst einfache Beziehung besteht, derart, daß jedem Wert der Regelgröße ein ganz bestimmter Wert der Ausgangsgröße des Meßwerkes zugeordnet ist. Für die Regler in der Technik bestehen in dieser Hinsicht oft Schwierigkeiten, weil oft eine sehr komplizierte funktionelle Abhängigkeit zwischen der Regelgröße bzw. Eingangsgröße E und der Ausgangsgröße A gegeben ist. Um die Zusammenhänge bei der Regelung quantitativ zu durchschauen, ist man bei technischen Reglern fast stets gezwungen, eine Vernachlässigung zu begehen und eine vereinfachende Annahme zu machen. Man denkt sich im Punkte des Betriebsdruckes die gekrümmte Kennlinie des Meßwerkes durch eine gerade Linie ersetzt, die im Punkte des Betriebsdruckes als Tangente der in Wirklichkeit gekrümmt verlaufenden Charakteristik anliegt. Für kleine auf den Fühler einwirkende Änderungen der Regelgröße besteht praktisch auch für eine gekrümmte Kennlinie Linearität in der Beziehung zwischen den Größen E und A , jedenfalls in dem Maße als sich kleinste Ausschnitte aus einer Kurve einer Geraden annähern. Nur in dem Bereich, wo eine lineare Abhängigkeit zwischen der Regelgröße E und der Ausgangsgröße A des Kontrollorgans gegeben ist, läßt sich die Funktion des Reglers quantitativ durchschauen und es läßt sich sein Verhalten, sei es durch eine Differentialgleichung, sei es durch eine Frequenzganggleichung oder durch die Darstellung der sogenannten Übergangsfunktion, erfassen.

Praktisch ist das also nur in einem kleinen, theoretisch unendlich kleinen Stück der Charakteristik möglich. Wo man die lineare Abhängigkeit nicht annimmt, ergeben sich Differentialgleichungen höheren Grades, die einer rechnerischen Lösung meist nicht mehr zugänglich sind.

Auf alle Fälle muß man sich von Fall zu Fall kritisch bewußt sein, ob und wie weit die Linearität zwischen E und A noch erfüllt ist. Entfernt man sich z. B. für eine bestimmte Größe des Druckes bei einem Druckregler weiter vom Punkt des normalen Betriebsdruckes, dann wird jene Ersatztangente, die man statt der tatsächlichen Kurve der Charakteristik verwendet hat, nicht mehr gültig sein, sondern je nach der Krümmung der Charakteristik wird eine neue Beziehung zwischen E und A in Betracht kommen müssen, da sich von Punkt zu Punkt der Kennlinie die Größe A als Funktion von E fortlaufend ändert.

Betrachtet man unter solchen Gesichtspunkten wie sie für Regler gelten, die Aorten-Charakteristik, dann ist folgendes zu bedenken: Wahrscheinlich ist für die Endorgane der Blutdruckzügler, die den Druck kontrollieren, eine mechanische Zustandsänderung in der Aortenwand der adaequate Reiz. Es ist bisher nicht sicher entschieden, ob es sich um eine Spannungs- oder eine Dehnungsänderung handelt, die zur Auslösung der Erregung in diesen Nerven führt. Wahrscheinlich ist aber, daß es Spannungsänderungen sind, die als Reize hier in Betracht kommen, und daß es sich um kräfteregistrierende Endorgane handelt, die in großer Annäherung isometrisch funktionieren. Daß es Änderungen des mechanischen Zustandes nach der Zeit sind, daß also eine Differentialquotientenempfindlichkeit besteht, wurde bereits erwähnt, und es ist dies durch die Versuchsergebnisse der früher genannten Autoren hinreichend belegt. Andererseits kann aber auch kein Zweifel sein, daß bei höheren Werten des absoluten Druckes *ceteris paribus* die Reizwirkung auf die sensiblen Endorgane der Blutdruckzügler größer ist, als bei niedrigen absoluten Druckwerten in Aorta und Carotis. Aus den Aktionsstrombeobachtungen an den Blutdruckzüglern, z. B. aus den Versuchen von *Bronk* und *Stella* (3), sowie anderen Autoren, geht dies hinreichend hervor. Eine exakte quantitative Abhängigkeit zwischen der mechanischen Zustandsänderung im Windkessel und der Stärke der Erregungsimpulse in den Blutdruckzüglern ließ sich bisher aber nicht in Erfahrung bringen. Die Schwierigkeit für eine solche Feststellung besteht darin, daß mit zunehmendem mechanischen Reiz die Zahl der durch die Blutdruckzügler nach oben geschickten Impulse in sehr unübersichtlicher Weise zunimmt. Wo die einzelne Nervenfasern der Blutdruckzügler dem Alles- oder Nichts-Gesetz unterworfen ist, muß es geschehen, daß bei zunehmender Stärke des adaequaten mechanischen Reizes die Zahl der in Aktion tretenden Nerven Elemente immer größer wird. Nach welcher Gesetzmäßigkeit diese Zahl zunimmt, wenn der Reiz in bekannter Weise stärker wird, kann bisher nicht festgestellt werden. Damit ist es aber auch unmöglich, eine genauere Angabe für die funktionelle Abhängigkeit der Ausgangsgröße A des Blutdruckfühlers von der Eingangsgröße E , also der Regelgröße (dem Blutdruck) zu machen. Am wahrscheinlichsten erscheint, unter Zusammenfassung aller bisher vorliegenden Beobachtungen, daß die

Größe der Erregung, also die Ausgangsgröße A des Reglers vom Druck im Windkessel durch folgende Beziehung sich darstellen läßt:

$$A = \frac{\Delta P}{\Delta t} \cdot P$$

Hier würde, entsprechend den bisherigen Beobachtungen, sowohl die Größe der Druckschwankung nach der Zeit, als auch die jeweils herrschende Größe des absoluten Druckes eine Berücksichtigung gefunden haben. Wo aber solche Beziehung wahrscheinlich in erster Annäherung zutrifft, würden sich für den Einfluß der Aorten-Charakteristik auf die Regelung des Druckes über die Blutdruckzügler weitere Gesichtspunkte ergeben.

Es soll nicht unbemerkt bleiben, daß auch für die Mechanoreceptoren, wie sie z. B. für die Auslösung der Sehnenreflexe in den Muskeln eine Rolle spielen, eine ähnliche Abhängigkeit von Bedeutung sein dürfte. Auch hier ist es die Spannungsänderung mit der Zeit, die als adaequater Reiz wirkt. Außerdem aber ist die absolute Höhe der Muskelspannung von Bedeutung für die Stärke des Reizerfolges. Je stärker der Muskel von vornherein gespannt ist, desto größer ist die Wirkung einer hervorgerufenen Spannungsänderung, ein Phänomen, das man als „Bahnung der Reflexe“ bezeichnet hat, das aber seine zwanglose Erklärung findet, wenn man annimmt, daß $\frac{dS}{dt} \cdot S$ die maßgebliche Reizgröße bedeutet (R. Wagner).

Im Bereiche der linearen Abhängigkeit des Druckes vom Volumen müßte auch gelten:

$$A = \frac{\Delta V}{\Delta t} \cdot V$$

Das heißt, die Geschwindigkeit, mit der ein Schlagvolumen bestimmter Größe ausgetrieben wird, wäre maßgeblich für die Stärke bzw. die Zahl der Erregungs-Impulse, die dem Vasomotorenzentrum zuströmen. Außerdem wäre aber die absolute Größe der bereits vorhandenen Aortenfüllung von Bedeutung. Wo ein stets gleichgroßes Schlagvolumen mit stets gleicher Geschwindigkeit ausgetrieben wird, müßte im ganzen linearen Bereich der Aorten-Charakteristik die Reizwirkung auf die Blutdruckzügler nur abhängig sein von der absoluten Größe der bereits bestehenden Füllung bzw. des bereits erreichten Druckes. Solange der Druck bzw. die Füllung im gradlinigen Teil der Charakteristik kontrolliert wird, bestehen für die Wirkung einer zusätzlichen Füllung, die unter gleichen Bedingungen erfolgt, die gleichen Voraussetzungen. Ohne den geradlinigen Verlauf der Charakteristik könnte diese Bedingung nur in einem einzigen Punkt der Kurve erfüllt sein. Oberhalb und unterhalb dieses Punktes müßte es zu Verzerrungen jener Erregungsgröße in den Blutdruckzügler kommen, die zur Einregulierung des Sollwertes auf das Vasomotorenzentrum wirkt.

Wie immer man sich die Zusammenhänge zwischen Eingangsgröße und Ausgangsgröße für diesen Blutdruck-Regler im einzelnen auch erklären

mag, jedenfalls ist es uns wahrscheinlich geworden, daß der Verlauf der Aorten-Charakteristik für die Selbstregulierung eine wesentliche Bedeutung haben dürfte. Ähnlich, wie man etwa den geradlinigen Teil der Charakteristik einer Elektronenröhre zum Arbeitsbereich erwählt und oberhalb und unterhalb dieses linearen Teils Verzerrungen zu erwarten hat, dürfte auch hier bei der Kontrolle des Blutdruckes eine solche Abhängigkeit von der Linearität eine Rolle spielen.

Im linearen Teil der Aortencharakteristik wird ein gleichgroßes Schlagvolumen stets dieselbe Reizwirkung auf die Nervenendigungen der Blutdruckzügler haben müssen. Die Reizwirkung wird sich nur derart ändern, wie sich der mittlere Blutdruck ändert. Im steilen oberen Bereich wird aber bei gleichen Schlagvolumen außerdem noch die Größe $\frac{dP}{dt}$ zunehmen, d. h., die

Impulse in den Blutdruckzüglern werden aus zwei Gründen stärker. Erstens, weil der absolute Druck zugenommen hat und zweitens, weil der erregende Druckzuwachs für ein Schlagvolumen gleicher Größe zugenommen hat. Die depressorische Wirkung auf das Vasomotoren-Zentrum wird also besonders groß sein. Es muß dahingestellt bleiben, ob nicht auch noch die Zunahme des Druckzuwachses bei der Austreibung einen besonders stark erregenden zusätzlichen Effekt in den Blutdruckzüglern hervorzubringen imstande ist. Bei geringer Aortenfüllung wird die Reizwirkung, soweit es die absolute Größe des Druckes betrifft, klein sein, die Reizwirkung von seiten des Druckzuwachses aber größer als bei Werten des mittleren Blutdruckes.

Wenn aber $\frac{dP}{dt} \cdot P$ im Ganzen kleiner ist, wird auch die Intensität der Impulse in den Depressoren geringer sein.

Über die wahrscheinlichen Ursachen des Verlaufes der Aorten-Charakteristik

Es ist die Frage aufzuwerfen, durch welche Maßnahmen es die Natur erreicht haben mag, daß sich das Verhalten der Aorta von dem anderer dehnbarer Schläuche so wesentlich unterscheidet. O. Frank (8) hat unter Anwendung seiner Theorie endlicher Dehnungen die Beziehungen zwischen Druck und Volumen bei fortschreitender Füllung eines Schlauches theoretisch behandelt und besonders unter Verwendung seines Dilatographen experimentell untersucht. Auf diese ausgedehnten klassischen Arbeiten kann hier nur verwiesen werden. Wenn man einen dehnbaren Schlauch unter denselben Bedingungen untersucht, unter denen hier die Aorta beobachtet wurde, ergibt sich zwischen Volumen und Druck eine Abgängigkeitskurve, wie die folgende Abbildung 8 in einem Beispiel zeigt.

Auch hier, bei der Dehnung eines Gummischlauches, steigt mit zunehmender Füllung der Druck zuerst steil und bei höheren Graden der Füllung zunehmend weniger steil an. Im letzten Teil des Druckanstieges bei hohen absoluten Druckwerten, wird der Anstieg sehr flach. Wenn der Druckanstieg so flach geworden, daß die Kurve nahezu horizontal zur Abszissenachse ver-

läuft, kommt ein Unstetigkeitspunkt in der bisher zügigen Kurve, und der Druck sinkt plötzlich und steil im Schlauche ab. Würde man den Versuch fortsetzen, so würden unter weiterer Blähung die Wände des Schlauches immer weiter auseinanderweichen und nach schließlicher Überschreitung der Cohäsionsgrenze würde der Schlauch platzen. Nimmt man Flüssigkeitsvolumen aus dem Schlauch, nachdem die Blähung bereits eingetreten ist, wieder heraus, dann geht der Druck mit zunehmender Entleerung zuerst wenig ansteigend und dann steiler ansteigend wieder in die Höhe. Es kommt dann bei der Entdehnung ein Punkt *R*., wo die Entdehnungskurve die Dehnungskurve wieder erreicht. Von hier ab verläuft dann die Entdehnungskurve sehr angenähert wieder ebenso, wie die Dehnungskurve verlaufen war. Soweit sich zwischen dem Punkt *R* und dem Fußpunkt *O* der Dehnungs- und Entdehnungskurve die beiden Kurven nicht genau decken, ist dies zurück-

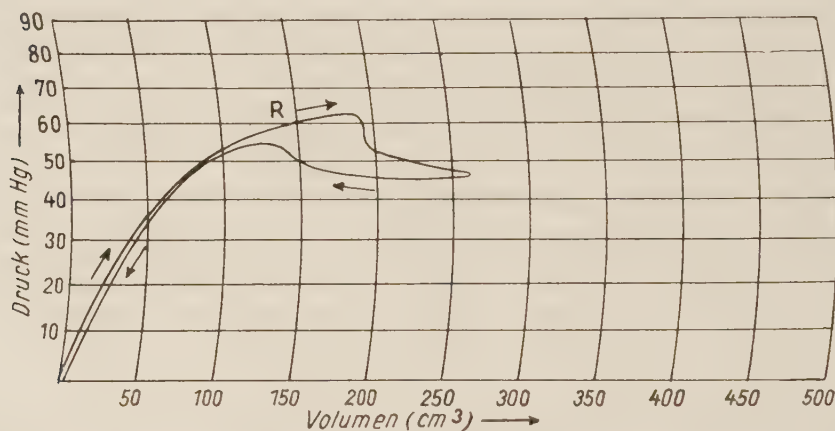


Abb. 8. Druck-Volumendiagramm der Dehnung und Entdehnung eines dünnwandigen Gummischlauches.

zuführen auf die Wirkung einer elastischen Nachdehnung. Diese wirkt sich derart aus, daß die Entdehnungskurve bei der Entleerung unterhalb der Dehnungskurve verläuft. In Abb. 8 ist die Kurve für zunehmende Füllung mit einem nach rechts gerichteten Pfeil, die Kurve abnehmender Füllung mit einem nach links gerichteten Pfeil gekennzeichnet. Man sieht auch, wie für kleine Werte der Füllung die Ordinatendifferenz für Füllungs- und Entleerungskurve immer größer wird. Die Fläche, die beide Kurven zwischen sich einschließen, ist eine Hysteresisfläche und ist ein Maßstab für die Größe des Arbeitsverlustes bei Füllung von *O* bis *R* und bei Entleerung von *R* bis *O*. Oberhalb des Punktes *R*, wo die Wände des Schlauches anfangen auseinanderzuweichen, schließen die Dehnungs- und Entdehnungskurve eine besonders große Fläche zwischen sich ein und der Arbeitsverlust beim Dehnen und Entdehnen des Schlauches oberhalb des Punktes *R* ist besonders groß. Auf die Einzelheiten soll hier aber nicht weiter eingegangen werden, da wir bei anderer Gelegenheit nochmals darauf zurückkommen wollen.

Der entscheidende Punkt R bei dem das Auseinandergehen der Schlauchwände und das Aufblähen eintritt, ist dann erreicht, wenn, wie die Kurve in Abb. 8 zeigt, die Gegenkraft in der Schlauchwand bei fortschreitender Dehnung immer kleiner und kleiner wird und schließlich bei weiterem Zuwachs des Druckes, kein Zuwachs der Wandspannung mehr erfolgt. Nach *O. Frank* (48) wird in diesem Moment der Erweiterungsmodul $\gamma_t = 0$. Die Dehnung der Schlauchwand in der Längsrichtung und die Verdünnung der Wand finden in diesem Moment keinen elastischen Widerstand mehr. Nach der theoretischen Ableitung von *O. Frank* (48) ist dieser Punkt dann erreicht, wenn

$$E_t = (1 + \mu) \cdot \frac{pr}{D}$$

geworden ist, wobei μ die Querkontraktion des elastischen Materials, p den Druck, r den Schlauchradius und D die Schlauchwanddicke bedeuten. E_t ist der Modul für die Querrichtung der Gefäßwand.

Jedenfalls ist der Unterschied zwischen dem hier beispielsweise gezeigten Verhalten eines Gummischlauches und dem der Aorta überaus deutlich. Im ersten Teil des Kurvenverlaufes vom O -Punkt bis zum Punkt R verhält sich Gummischlauch und Aorta gleichartig, denn das E' wird mit zunehmender Füllung immer kleiner. Der Windkessel, den ein Gummischlauch darstellt, wird also gleichfalls mit steigender Füllung und Dehnungsbeanspruchung der Schlauchwand immer weicher. Aber bei hohen Werten der Füllung ist ein grundsätzlicher Unterschied zwischen Gummischlauch und Aorta vorhanden. Für die Aorta steigt der Wert von E' zuerst allmählich und mit weiterer Füllung immer steiler an, während beim Schlauch das E' plötzlich absinkt, die Wände auseinandergehen und der Schlauch schließlich platzt.

Wenn man nach den Ursachen für dieses besondere Verhalten der Aorta sucht, dann kann man eine besondere Histo-Architektonik der Aortenwand zur Erklärung dieser Erscheinungen heranziehen. Im Gegensatz zu einem Schlauch aus homogenem Wandmaterial muß in der Aortenwand dafür Vor-sorge getroffen sein, daß bei höheren Füllungsgraden die elastischen Gegenkräfte, die bei zunehmender Dehnung in der Wand auftreten, wieder größer werden. Wahrscheinlich werden elastische Fasersysteme, die bei mittleren Werten des Druckes noch gar nicht auf Dehnung beansprucht sind, erst bei höheren Druckwerten durch Dehnung in Anspruch genommen. Parallel geschaltete elastische Körper werden wahrscheinlich nacheinander in um so größerer Zahl eingesetzt, je weiter die Dehnung der Wand fortgeschritten ist. Hiedurch wird dann mit zunehmender Wanddehnung die elastische Gegenkraft in der Wand wieder größer, wo sie in einem homogenen, nicht derart konstruierten Material abnehmen müßte.

Solches in zeitlicher Succession aufeinanderfolgende Einsetzen von Elementen scheint ganz allgemein ein biologisch wesentliches Prinzip zu sein, wo es sich in einem Zellkollektiv um die zunehmende Beanspruchung eines Systems handelt. Es scheint im Skelettmuskel nicht anders zu sein, wenn bei der Willkürinnervierung die Kraft des Muskels zunimmt, denn auch hier werden mit zunehmender Kraftentwicklung in steigender Zahl, die einzelnen auf dem Querschnitt parallel geschalteten Muskelfasern nacheinander in Tätigkeit versetzt. Auch für die Ganglienzellen in Nervenzentren konnte *Sherrington* (19) zeigen, daß mit steigender Erregung im Gesamtzentrum die Zahl der aktiven Neuronen

zunimmt, eine Erscheinung, die von *Sherrington* (19) mit „recruitment“ sehr treffend bezeichnet wurde. Wird in einem Zellkollektiv ein Element bis an die Grenzen seiner Beanspruchbarkeit in Anspruch genommen, dann scheint es eine biologische Regel zu sein, daß durch den Succurs neuer Elemente, die vorher nicht beansprucht waren, die Gesamtleistung des Kollektivs verstärkt wird. Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß auch der Techniker von der Möglichkeit Gebrauch macht, mit zunehmender elastischer Beanspruchung eines Körpers immer weitere vorher nicht belastete, parallel geschaltete elast. Körper mitzubelasten. Z. B. findet man bei den aus einzelnen Federlamellen aufgebauten Waggonfedern ein sehr ähnliches Prinzip realisiert, wie es nach obigem für die elast. Fasersystem der Aortenwand eine Rolle zu spielen scheint, denn auch in diesem Falle handelt es sich darum, daß mit zunehmender elastischer Beanspruchung immer mehr Federlamellen belastet und eingesetzt werden.

Jedenfalls könnte die Histo-Architektonik der Aortenwand eine Erklärung für den eigentümlichen Verlauf der Aorten-Charakteristik geben. Wahrscheinlich werden von jenem Dehnungszustand ab, wo die Aortencharakteristik aus ihrem geradlinigen Verlauf in den steileren nach unten konvexen Verlauf umbiegt, zusätzlich elastische Elemente in der Wand auf Dehnung beansprucht, elastische Fasern, die vorher noch in ungedehnten, bzw. nur wenig gedehntem Zustand waren.

In einem Material wie z. B. Gummi könnte solches nicht eintreten. Durch die elastischen Fasersysteme und den Aufbau der Wand aus Elementen, die in verschiedener Richtung des Raumes eine verschiedene Größe des Elastizitätsmoduls haben, wird die Aortenwand physikalisch betrachtet zu einer anisotropen Substanz. *O. Frank* (9) hat diese Anisotropie in Weiterentwicklung der Lehren von der Krystall-Elastizität eingehend theoretisch behandelt.

Wie man sich eine mit zunehmender Belastung nacheinander erfolgende Einschaltung von immer mehr elastischen Faserelementen vorzustellen hat, ist eine Frage, die hier nur nebenbei behandelt werden kann. Daß die ursprüngliche Vorstellung von *Ranke* (28) wahrscheinlich nicht zutreffend sein dürfte, wurde von *Petersen* (24—26), *Redenz* (33), sowie von *E. Wöhlich* und *De Rochemond* (49) nahegelegt. Darnach kann es nicht so sein, daß die elastischen Fasern, die sich in der entspannten Aortenwand, im histologischen Bild als geschlängelte und gewellte Fasersysteme repräsentieren, bei der Dehnung der Aortenwand gestreckt werden und infolge dieser Streckung elastische Kräfte auftreten, die bei der Biegung dieser Fasern zustande kommen. Mit den Kräften in einer gedehnten stählernen Spiralfeder (besser Schraubenfeder) sind die in der Aortenwand wachgerufenen Kräfte demnach nicht vergleichbar. *Redenz* (33) hat durch Dehnungsversuche einzelner Fasern im Mikro-Manipulator gezeigt, daß der Einzelfaser elastische Eigenschaften zukommen, die mit der ursprünglichen Annahme *Ranques* (28) nicht vereinbar sind. Man könnte nun vielleicht daran denken, daß ein ähnlicher Vorgang, wie ihn *Ranke* (28) für die mikroskopisch sichtbaren gewellten Fasersysteme angenommen hat, sich im unsichtbaren submikroskopischen Geschehen bereits innerhalb der Einzelfaser bei der Dehnung abspielt. Es könnten lange Faden-Moleküle, die in unbelastetem Zustand in der Längsrichtung nicht gestreckt sind unter Auftreten von Kräften in der Längsrichtung durch Belastung gestreckt werden. Das eigentümliche elastische Verhalten des Mate-

rials an und für sich läßt sich so dem Verständnis näherbringen. Aber auch bei dieser Annahme bliebe noch immer unerklärt, warum im obersten Stück die Aortencharakteristik zur Abscissenachse konvex verläuft und im Gegensatz zu einem aus homogenem Wandmaterial bestehenden elastischen Schlauch, etwa ein Gummischlauch, die elastischen Kräfte in der Wand bei weiterhin zunehmender Belastung wieder zunehmen und nicht etwa wie bei einem Gummischlauch abnehmen. Am naheliegendsten erscheint uns folgende Annahme: Die einzelne elastische Faser verhält sich derart wie *Redenz* (33) gezeigt hat. Bei der Überführung aus dem geschlängelten in den gestreckten Zustand werden wahrscheinlich keine wesentlichen elastischen Kräfte wachgerufen, die als Durchbiegungskräfte anzusprechen wären. (Die Aortenwand ist in dieser Hinsicht nicht mit dem physikalischen Verhalten einer „Platte“, sondern mit dem physikalischen Verhalten einer „Membran“ zu vergleichen, wobei wesentliche Kräfte nur in der Membranebene und nicht senkrecht zur Membranebene in Betracht kommen.) Elastische Kräfte treten aber erst dann in einer elastischen Faser auf, wenn diese Faser nach erreichter Streckung gedehnt wird. Wenn die elastischen Fasern in der Aortenwand nun derart angeordnet sind, daß bei niederem Druck und geringer Wandspannung nur ein Teil der Fasern gestreckt und elastisch beansprucht ist und bei höherem Druck, bzw. größerer Wandspannung vorher nicht gestreckte Faserelemente in den gestreckten Zustand kommen und von da ab zusätzlich gedehnt werden, dann wäre das eigentümliche elastische Verhalten der Aortenwand, wie es sich z. B. in unseren Versuchen gezeigt hat, zu verstehen. Mit zunehmender Wanddehnung würden dann immer mehr elastische Fasern gestreckt und aus dem ungedehnten Zustand in den gedehnten übergeführt. Es sind dann sozusagen elastische Fasersysteme als Reserven vorhanden, die nicht von vornherein, sondern erst im Bedarfsfall bei höheren Werten der Wandspannung gestreckt, gedehnt und für die Lieferung elastischer Kräfte eingesetzt werden. So wäre also der eigentümliche Verlauf der Aorten-Charakteristik aus der Histarchitektonik ihrer Wand zu erklären.

Wenn in den vorliegenden Versuchen das Verhalten der Aorta nur unter statischen Bedingungen festgestellt wurde, so muß hierbei die Frage noch offengelassen werden, ob nicht bei rasch erfolgender Dehnung und Entdehnung — entsprechend den Druckschwankungen der Blutdruckamplitude — auch noch ein dynamisches Moment für das Verhalten der Aorta mit hereinspielt. Von vornherein ist solches wahrscheinlich. Der grundsätzliche Verlauf der Aortencharakteristik, wie er hier gezeigt wurde, dürfte aber wahrscheinlich hiedurch nicht wesentlich modifiziert werden. Folgende Überlegung gibt in dieser Hinsicht einen Anhaltspunkt: Die von *O. Frank* (5) aufgestellte Beziehung zwischen Volumelastizitätsmodul und Pulswellengeschwindigkeit

$$\alpha = \rho c^2$$

ermöglicht es, die Pulswellengeschwindigkeit in den untersuchten Aortenstücken bei bekanntem α zu berechnen. Führen wir diese Berechnung —

unter Vernachlässigung der durch die schnelle Dehnung beim Durchlaufen der Pulswelle wahrscheinlich hinzukommenden dynamischen Komponente (vgl. hierzu O. Ranke (31)) — mit dem von uns festgestellten Mittelwert von κ und mit dem Wert $\varrho = 1$ durch, so ergibt sich $c = 350$ cm/sec. Dieser Wert liegt nur wenig unter jenem, der auf andere Weise ermittelbar ist und der wahrscheinlich den wirklichen Verhältnissen bei der Fortpflanzung einer Schlauchwelle in der Aorta nahekommt. Unter Berücksichtigung der dynamischen Komponente würde der errechnete Wert für die Fortpflanzungsgeschwindigkeit wahrscheinlich noch näher dem tatsächlichen Wert liegen.

Eine sehr bemerkenswerte Folgerung ergibt sich aus dem hier festgestellten Verhalten der Größe κ . Da κ in einem großen Bereich angenähert konstant ist, müßte in diesem Bereich auch die Pulswellengeschwindigkeit unabhängig von der Größe des Blutdruckes konstant sein. Das steht scheinbar im Widerspruch zu bisherigen Meinungen und Beobachtungen. Es ist aber hierbei Folgendes zu bedenken: Die üblichen Messungen der Pulswellengeschwindigkeit im zentralen Teil des artiellen Systems betreffen nicht nur das rein elastische Stück der Aorta thoracica, sondern meist auch noch die ganze Bauchorta und meistens auch noch mehr oder weniger lange Stücke der aus der Aorta abgehenden großen Arterien. Wenn man für ein langes Stück dieses Röhrensystems die Pulswellengeschwindigkeit mißt, z. B. durch Aufschrift des Carotispulses und des Femoralispulses, wird für diese ganze Länge zwischen beiden Meßstellen durchaus eine Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit festzustellen sein, auch dann, wenn sie für ein kurzes Teilstück des Gesamtsystems — die Aorta thoracica — nicht vorhanden sein sollte. Was man in diesem Falle als Pulswellengeschwindigkeit mißt, ist ein Mittelwert aus den Geschwindigkeiten, wie sie für die einzelnen Teile in der Längendimension des Gesamtrohres gelten. Unsere Beobachtungen betreffen aber nur das Verhalten des zentralen Teiles im Gesamtrohr, nämlich des rein elastischen Stückes der Aorta thoracica allein. Für dieses könnte aber eine Unabhängigkeit der Pulswellengeschwindigkeit vom Druck in einem größeren Druckbereich durchaus vorhanden sein, wo für größere Rohrlängen des zentralen Arteriensystems eine solche nicht zu beobachten ist. Jedenfalls legen die von uns beobachteten κ Werte für verschiedene Drucke eine solche Annahme nahe. Wir sind eben dabei, sowohl an der isolierten Aorta die Pulswellengeschwindigkeit als Funktion des in dieser herrschenden Druckes zu bestimmen, als auch im Tierversuch die Pulswellengeschwindigkeit in den verschiedenen Abschnitten als Funktion des mittleren Blutdruckes in Erfahrung zu bringen.

Weiterhin ist bemerkenswert, daß bei niedrigen Werten des absoluten Druckes, wie sie dem nach unten konkaven Anfangsteil der Aorten-Charakteristik entsprechen, mit zunehmendem Druck die Pulswellengeschwindigkeit in der Aorta thoracica sogar abnehmen müßte. Aus der Abnahme von κ (vgl. Abb. 5) ergibt sich dies. Solches erscheint vielleicht paradox. Dennoch ist auch diese Abhängigkeit durchaus im Bereiche des Möglichen. Wenn man in einem Schlauch aus homogenem Material dessen Verhalten mit dem Ver-

halten der Aorta im Anfangsteil ihrer Charakteristik zu vergleichen ist, — wie früher ausgeführt wurde — den Druck steigert, dann wird mit zunehmender Wanddehnung (so wie Abb. 8 zeigt) der Zuwachs an elastischer Gegenkraft in der Wand immer kleiner. Im Punkte R der Abb. 8 ist dieser Zuwachs 0 geworden. In diesem Grenzfall, wo der Schlauch sich aufbläht, muß auch die Fortpflanzungsgeschwindigkeit einer Schlauchwelle 0 geworden sein, da jetzt die elastischen Direktionskräfte in der Schlauchwand fehlen. Von niedrigen Drucken nach höheren, wo die Zunahme elastischer Gegenkräfte in der Wand des Schlauches immer kleiner wird, müßte also auch die Geschwindigkeit der Schlauchwelle mit zunehmendem Druck abnehmen, bis sie im Grenzfall (bei Punkt R) die Geschwindigkeit 0 erreicht hat. Versuche, die wir in dieser Richtung z. Zt. durchführen, sollen die Beziehungen zwischen Schlauchwellengeschwindigkeit und Druck im Schlauchinnern klären. Es soll bei späterer Gelegenheit hierüber berichtet werden. Daß sich die hier gemachten Feststellungen in beste Übereinstimmung mit der Theorie bringen lassen und die aus den beobachteten κ -Werten von uns gezogenen Schlüsse wahrscheinlich richtig sind, ergibt sich aus den mathematischen Ableitungen O. Franks. In seiner grundlegenden Arbeit „Die Elastizität der Blutgefäße“ behandelt O. Frank (9) die Frage nach der Geschwindigkeit der Pulswelle und kommt zu folgendem Schluß: „Aus diesen Entwicklungen geht hervor, daß die Wellengeschwindigkeit beim Kautschuk mit wachsendem Druck ständig abnimmt und bei einem kritischen Druck sogar = 0 wird, d. h. eine Welle pflanzt sich dann überhaupt nicht mehr fort. Aber auch bei der Arterie müßte die Wellengeschwindigkeit bis zu einem gewissen Druck von beiläufig 50 mm Hg abnehmen, um dann wieder zuzunehmen.“ Diese bewundernswert scharfsinnigen Deduktionen O. Franks werden durch unsere Untersuchungen der Aorta nicht nur qualitativ bestätigt, sondern auch in quantitativer Hinsicht ergibt sich eine bemerkenswerte Übereinstimmung. Tatsächlich müßte entsprechend den κ -Werten die Abnahme der Pulswellengeschwindigkeit mit einem von 0 ansteigenden Druck bis zu einem sehr angenähert bei 50 mm Hg liegenden Druck erfolgen, wie sich aus der Betrachtung unserer Kurven ergibt.

Bemerkt muß in diesem Zusammenhang auch noch werden, daß O. Frank (5) aufbauend auf seiner Theorie endlicher Dehnungen unter Zugrundelegung der Definition der Spannung (σ) $\sigma = \frac{P}{q}$ und des Moduls $E = \frac{d\sigma}{dl} l$ zu dem Schluß kommt, es müsse für die Arterien eine s-förmige Charakteristik Gültigkeit haben. Unter der Annahme

$$E = E_0 + q\sigma^2$$

beziehungsweise

$$\frac{d\sigma}{dl} \cdot l = E_0 + q\sigma^2$$

ergibt sich als Lösung dieser Differentialgleichung nach O. Frank (5):

$$l = l^{f(\sigma)} \text{ worin } f(\sigma) = \frac{\text{arc. tang } \sqrt{\frac{q}{E_0}} \cdot \sigma}{\sqrt{E_0 q}} \quad \text{ist.}$$

Diese Funktion stellt eine s-förmig gekrümmte Kurve dar, deren Wendepunkt Frank (5) durch 0-Setzen des 2. Differentialquotienten bei $q = \frac{1}{2\sigma}$ bestimmt. Aus der Spannung im Wendepunkt kann man so den Parameter q bestimmen. O. Frank (5) hat die Überzeugung, daß diese Charakteristik, die er zuerst nach einigen Experimenten an der Arterienwand angenommen hat, eine wesentlichere allgemeine Bedeutung hat. Der Verlauf unserer Aorten-Charakteristik würde diese Auffassung bestätigen.

Hysteresis-Erscheinungen an der Aorta

Aus den Untersuchungen hat sich weiterhin ergeben, daß die Kurven der Aorten-Charakteristik bei Dehnung und Entdehnung sich nicht immer völlig decken. Wo bei der 1. Dehnung der Aorta die Entdehnungskurve unterhalb der Dehnungskurve verläuft, sodaß zwischen beiden Kurven eine relativ große Hysteresisfläche eingeschlossen ist, rücken sich mit fortschreitender Zahl der Dehnungszyklen die beiden Kurven immer näher, sodaß die Hysteresisfläche für jeden folgenden Versuch kleiner wird. Vgl. Abb. 7 a und b, welche die 5. und 7. Dehnung an ein und derselben Aorta wiedergeben. Bei der 15. Dehnung verhält sich dieselbe Aorta wie Abb. 1 zeigt. Die Kurven liegen schon nahezu ganz aufeinander und nur eine größere Strichdicke, hauptsächlich im oberen Teil und weniger im unteren Teil, deutet die Reste einer Hysteresis an.

Diese Erscheinungen einer elastischen Nachdehnung sind also an der Aorta durch relativ wenige aufeinanderfolgende Dehnungen weitgehend zu beseitigen. Auch am Skelettmuskel zeigt sich bei Dehnung und Entdehnung das grundsätzlich gleichartige Phänomen. Um aber am Skelettmuskel durch Wiederholung des Dehnungszyklus diese Erscheinung der Hysteresis zu beseitigen, benötigt man eine weitaus größere Zahl von Dehnungen und Entdehnungen, etwa 50—60, wie sich z. B. aus den Versuchen von Bäßler (1) ergibt.

Solche Erscheinungen einer elastischen Unvollkommenheit sind bemerkenswerterweise in jenem Füllungs- und Druckbereich am kleinsten, in dem die Aorta während des Lebens beansprucht wird. Man sieht aus Abb. 7, daß im linearen Teil der Charakteristik Dehnungs- und Entdehnungskurve einander am nächsten kommen. Wenn auch mit zunehmender Zahl der Dehnungszyklen die Hysteresis-Erscheinungen immer geringer werden, so ist es doch wahrscheinlich, daß eine gewisse, wenn auch sehr geringe Hysteresis in dem elastischen Material, wie in jedem elastischen Körper stets vorhanden sein muß, mag man auch die Dehnung noch so oft wiederholt haben. Man wird mit der Annahme nicht fehlgehen, daß auch für diesen letzten Rest der Hysteresis, der wegen zu geringer Empfindlichkeit unseres Meßgerätes sich der Beobachtung entzieht, eine ähnliche Abhängigkeit besteht, wie sie z. B. Abb. 7 a zeigt. Auch für solchen letzten Rest einer Hysteresisfläche darf man aber wahrscheinlich annehmen, daß sie im linearen Teil der Charakteristik am kleinsten ist und in diesem Bereich, ebenso wie es sich in unseren Be-

obachtungen ergab, Dehnungs- und Entdehnungskurve am nächsten beieinander liegen.

Da die Größe der Hysteresisfläche den Maßstab für einen Arbeitsverlust bei Dehnen und Entdehnen darstellt, also angibt, wieviel mechanische Arbeit in Wärme verwandelt wurde, legen unsere Beobachtungen die Annahme nahe, daß hier wiederum eine besondere Anpassung der physikalischen Eigenschaften der Aortenwand an die Bedürfnisse des lebenden Organismus gegeben ist. Es scheint Vorsorge getroffen zu sein, daß im Bereich des mittleren Blutdruckes, bei der normalerweise vorkommenden Blutdruckamplitude, Arbeitsverluste durch Wärmebildung auf ein Minimum heruntergedrückt sind. Im Bereiche höherer oder geringerer Druckwerte werden (der dort größeren Hysteresisfläche entsprechend) Arbeitsverluste beim Dehnen und Entdehnen der Aortenwand wahrscheinlich größer sein. Es scheint also dafür gesorgt, daß im Bereiche der normalen Betriebsdruckschwankungen in der Aortenwand möglichst wenig mechanische Herzarbeit durch Wärmebildung verlorengeht.

Da die Größe der elastischen Nachdehnung und der Hysteresisfläche von dem zeitlichen Ablauf der Dehnung und Entdehnung abhängig ist, sind nur Kurven miteinander vergleichbar, bei denen die Aorta stets gleich schnell gefüllt und entleert wurde. Für unsere Versuche und die hier gezeigten Kurven trifft dies zu. Bei allen Versuchen wurde dieselbe Füllungs- und Entleerungsgeschwindigkeit von 50 cm³ pro Minute dadurch eingehalten, daß der Elektromotor über eine Untersetzung den Kolben mit stets gleicher Schnelligkeit hinein- und herausbewegte (vgl. Methodik). Auch für die Größe der Hysteresis werden wieder statische und dynamische Komponenten in Betracht kommen. Insbesondere werden Verschiebungen von festen Körpern und Flüssigkeitsteilchen bei Dehnung und Entdehnung der Aortenwand Reibungskräfte erzeugen, die proportional der Geschwindigkeit der Dehnung sind. Man darf wahrscheinlich erwarten, daß bei langsamen Dehnungen mehr die statische, bei schnellen Dehnungen mehr die dynamische Komponente der Gesamthysteresis im Vordergrund steht.

Schließlich soll nicht unbemerkt bleiben, daß die Arbeitsverluste beim Dehnen und Entdehnen besonders bei hohen Graden der Füllung bzw. des Druckes auffallend groß sind. Im Gebiet hoher Druckwerte, entsprechend dem nach unten konvexen Teil der Aortencharakteristik, hält sich auch nach häufigen Dehnungszyklen die Hysteresisfläche am längsten und sie bleibt am größten (vgl. Abb. 7). Dies spricht sehr für die früher gebrachte Auffassung, daß in diesem Bereich mit zunehmender Belastung der Wand immer mehr elastische Faserelemente zum Einsatz kommen und nacheinander belastet werden. Wo aber parallelgeschaltete elastische Elemente mit zunehmender Belastung der Wand nacheinander in Einsatz kommen, ist es auch wahrscheinlich, daß sich diese Elemente in der Ebene der Wandfläche gegeneinander verschieben müssen. Sowohl in der Quer- als auch in der Längsrichtung des Rohres müßte solches zutreffen. Daß hierbei in besonders hohem Maße Reibungskräfte im Inneren des Gewebes auftreten, ist anzunehmen. Demnach wird aber im Bereich hoher Drucke, wo solches geschieht, auch die

Hysteresisfläche durch Reibungsverluste am größten sein müssen, so wie unsere Versuche dies zeigen.

Da die Auffassung vertreten wird, daß in Stellen des Gewebes, wo sich Gewebelemente gegeneinander verschieben, eine besondere Neigung besteht, Kalk abzulagern, scheint die Möglichkeit nicht außer Acht zu lassen, daß bei arteriellen Hochdruck, wo man sich im oberen Stück der Aortencharakteristik befindet, die hier gekennzeichnete besondere Beanspruchung der Aortenwand, wie sie auch in der Hysteresis ihren Ausdruck findet, für die Ablagerung von Kalk im Gewebe eine besondere Bedeutung hat und diese begünstigt. Doch sollte hierauf nur nebenbei hingewiesen werden.

Zusammenfassung

1. Mit Hilfe eines Apparates, der die direkte Aufschrift von Volum-Druck-Diagrammen gestattet, werden Dehnungs- und Entdehnungskurven von Rinder-Aorten aufgezeichnet. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen anderer Autoren, die entweder nur Last-Längen-Kurven an ausgeschnittenen Streifen und Ringen oder Druck-Volums-Kurven an kurzen Rohrstücken der Aorta registrierten, werden hier die Volums-Druck-Diagramme für die gesamte Aorta thoracica zur Aufschrift gebracht. Durch einen physikalischen Kunstgriff, der die Aorta flüssigkeitsdicht macht ohne ihr elastisches Verhalten zu verändern, wird solches möglich.

2. Das Volum-Druck-Diagramm zeigt einen typischen Verlauf in Gestalt einer s-förmig gekrümmten Kurve, die als „Aorten-Charakteristik“ bezeichnet wird. Zu Beginn der Füllung steigt der Druck zunächst rasch an. Die Druckzunahme wird dann allmählich geringer und verläuft in einem mittleren Druckbereich proportional der Volumszunahme, also linear. Bei noch weiterer Füllung nimmt die Steilheit des Druckanstieges wiederum zu. Das Volum-Druck-Diagramm verläuft also erst in einem gegen die Abszissenachse konkaven Bogen, dann ein Stück geradlinig und schließlich in einer gegen die Abszisse konvexen Kurve.

3. Der Kurvenverlauf gibt unmittelbar das Verhalten der Volumelastizität $E' = \frac{dP}{dV}$ wieder. Der Bereich in dem E' seinen Minimalwert hat und außerdem konstant bleibt, entspricht dem Bereich des mittleren Blutdrucks, also dem Betriebsdruck des Aorten-Windkessels.

4. Die Werte des Volumelastizitätsmodul $\kappa = E' V$ haben im physiologischen Beanspruchungsbereich ein Minimum und sind außerdem für diesen Bereich konstant. Im Bereiche des Betriebsdruckes ist also der Aortenwindkessel am weichsten und seine Härte ändert sich im ganzen normalen Beanspruchungsbereich nicht.

5. Für die Dynamik des Herzmuskels ergibt sich aus der Aorten-Charakteristik:

- a) Im Gebiete normaler mittlerer Blutdruckwerte ist der Spannungszuwachs der Herzmuskelfasern während der Austreibungsperiode ein Minimum und wird durch die Abnahme des Krümmungsradius der Fasern am vollkommensten kompensiert.
- b) Im Bereiche hoher oder niedriger Blutdruckwerte ist die Muskelaktion während der Austreibung in höherem Maße auxotonisch als bei mittleren Blutdruckwerten. Bei hohem Blutdruck nimmt außerdem die Auxotonie während der Austreibung selbst noch zu, während sie bei niederem Blutdruck im Verlaufe der Austreibung abnimmt.
- c) Im Bereiche mittlerer Blutdruckwerte stimmt der dem Herzmuskel bei der Austreibung aufgezwungene äußere Kraftablauf am vollkommensten mit jenem Kraftablauf überein, der dem Elementarvorgang bei der Muskelfaserverkür-

zung entspricht. Es steht zu erwarten, daß in diesem Fall der Betrag an mechanischer Arbeitsleistung ein Maximum ist, da mit zunehmender Verkürzung die Muskelfasern am stärksten entlastet werden.

6. Für die Selbst-Steuerung des Blutdruckes durch die Blutdruckzügler ergibt sich aus dem Verlauf der Aorten-Charakteristik die Konsequenz, daß die funktionelle Abhängigkeit zwischen der Eingangsgröße des Reglers (Regelgröße) und Ausgangsgröße desselben am einfachsten ist und außerdem im ganzen normalen Betriebsbereich unveränderlich bleibt. Bei gleichem Schlagvolumen hängt so die Stärke der Reizwirkung auf die Depressoren wahrscheinlich nur von der absoluten Höhe des erreichten Druckes ab. Verzerrungen bei der Regelung werden durch den linearen Verlauf des Mitteldruckes der Aorten-Charakteristik vermieden.

7. Der eigentümliche Verlauf der Aorten-Charakteristik wird aus der Histo-Architektonik der Aortenwand dem Verständnis näher gebracht. Es wird angenommen, daß mit zunehmender Belastung der Aortenwand immer mehr elastische Fasern, die vorher geschlängelt sind, gestreckt und mit weiterer Belastung elastisch beansprucht werden. Parallel geschaltete elastische Elemente würden also in zeitlicher Aufeinanderfolge in umso größerer Zahl eingesetzt, je weiter die Belastung der Wand fortschreitet. Es scheint eine allgemeine biologische Regel zu sein, daß in einem Zell-Kollektiv umso mehr Elemente in Aktion treten, je stärker das Kollektiv als Ganzes in Bezug auf eine bestimmte Leistung beansprucht wird.

8. Aus den gefundenen κ -Werten ergibt sich für die Pulswellengeschwindigkeit in der Aorta ein vernünftiger Wert. Unter Berücksichtigung der dynamischen Komponente würde dieser Wert wahrscheinlich noch näher an den direkt gemessenen herankommen.

- a) Es ergibt sich, daß im ganzen normalen Betriebsbereich des Aorten-Windkessels wegen der gefundenen Konstanz der κ -Werte sich die Pulswellengeschwindigkeit in der Aorta als Funktion des in ihr herrschenden Druckes nur sehr wenig ändern kann.
- b) Vom Druck 0 bis zu einem Druck von beiläufig 50 mm Hg muß mit steigendem Druck die Pulswellengeschwindigkeit in der Aorta sogar abnehmen.

Beide Erscheinungen (unter a und b) lassen sich in gute Übereinstimmung mit den nach der Theorie von O. Frank zu stellenden Erwartungen bringen. Insbesondere befindet sich das von der Theorie geforderte scheinbar paradoxe Ergebnis b, wonach vom Druck 0 bis zum Druck 50 mm Hg die Geschwindigkeit der Pulswelle in der Aorta mit steigendem Druck abnehmen müßte, in einer bemerkenswerten quantitativen Übereinstimmung mit dem Versuchsergebnis in Bezug auf die κ -Werte.

9. Es werden die Hysteresis-Erscheinungen der Aorta beschrieben. Mit fortschreitender Zahl der Dehnungszyklen wird die Hysteresisfläche zwischen Dehnungs- und Entdehnungskurve immer kleiner. Am längsten bleibt im obersten, zur Abscissenachse konvexen Stück der Dehnungskurve eine Hysteresisfläche bestehen. Diese Erscheinung läßt sich in gute Übereinstimmung bringen mit den Auffassungen, die für die eigenartige Beanspruchung der elastischen Fasersysteme in der Aortenwand gewonnen wurden. Auf Konsequenzen, die sich im Falle eines arteriellen Hochdruckes ergeben können, wird hingewiesen.

10. Die Hysteresisfläche der Aorta als Ausdruck eines Arbeitsverlustes bei Speicherung und Entspeicherung im Windkessel ist im Bereiche normaler Blutdruckwerte am kleinsten. Daraus folgt, daß die Verluste an mechanischer Herzarbeit durch Wärmebildung in der Aortenwand im Bereiche der normalen Blutdruckamplitude am kleinsten sind.

Schrifttum

- 1 Bäßler, K. H., Z. Biol. 103 (1950): 349 — 2 Branwell a. Hill, Proc. roy. sec. 93 (1922): 298 — 3 Bronk, O. W. and C. Stella, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29 (1932): 443 — 4 Frank, O., Z. Biol. 54 (1910): 531 — 5 Frank, O., Z. Biol. 71 (1920): 255 — 6 Frank, O., Z. Biol. 85 (1926): 91 — 7 Frank, O., S.ber. Ges. Morph. u. Physiol. 37 (1926): 23 — 8 Frank, O., Z. Biol. 88 (1928): 93 — 9 Frank, O., Z. Biol. 88 (1928): 106 — 10 Friedländer, J. amer. med. Assoc. 83 (1924) — 11 Gollwitzer-Meier, Ch. u. H. Schulte, Pflügers Arch. 229 (1934): 234 — 12 Hallock, Ph. a. J. C. Benson, J. clin. Invest. 16 (1937): 595 — 13 Hochrein, M., Arch. exper. Med. 119 (1926): 193 — 14 Hochrein, M., Münch. Med. Wschr. 73 (1926): 1512 — 15 Hochrein, M., Z. Kreisl.-forsch. 32 (1940): 836 — 16 Hwiliwitszkaja, M. J., Virchows Arch. 261 (1926): 243 — 17 Käfer, Inaug. Diss. Dorpat 1902, zit. n. Wezler-Böger, Erg. Physiol. 41 (1939): 292 — 18 Koch, E., Z. Kreisl.forsch. 21 (1929): 586 — 19 Lidell, E. G. T. a. Ch. Sherrington, Proc. roy. Soc. 488 (1925) — 20 May, F., Inaug. Diss. München 1922 — 21 Mc. William, Proc. roy. sec. London 70 (1902): 109 — 22 Metz, U., Virchows Arch. 317 (1949): 385 — 23 Moissejeff, E., Z. exper. Med. 53 (1927): 696 — 24 Petersen, H., Münch. med. Wschr. 71 (1924): 1115 — 25 Petersen, H., Arch. Entw.mechan. 106 (1925) — 26 Petersen, H., Zieglers Beitr. 76 (1926): 221 — 27 Ranke, O. F., Münch. Med. Wschr. 71 (1924): 1725 — 28 Ranke, O. F., Zieglers Beitr. 73 (1925): 638 — 29 Ranke, O. F., Zieglers Beitr. 75 (1926): 269 — 30 Ranke, O. F., Z. Biol. 87 (1928): 377 — 31 Ranke, O. F., Z. Biol. 95 (1934): 179 — 32 Ranke, O. F., Verh. Dtsch. Ges. f. Kreislaufforsch. 14. Tagung — 33 Redenz, E., Zieglers Beitr. 76 (1926): 226 — 34 Reuterwall, O. P., Virchow Archiv 239 (1922): 263 — 35 Roy, Journ. of Physiol. 1, (1878/79): 452 — 36 Roy, Journ. of Physiol. 3 (1880): 125 — 37 Roy, Journ. of Physiol. 9 (1888): 227 — 38 Strassburger, J., Dtsch. Med. Wschr. 1907: 126 — 39 Strassburger, J., Dtsch. Arch. Klin. Med. 91 (1907): 378 — 40 Thoma, Virchow Arch. 236 (1922): 254 — 41 Thoma u. Käfer, Virchow Arch. 116 (1889): 9 — 42 Wagner, R., Z. Biol. 103 (1950): 179 — 43 Wagner, R., Die Naturwissenschaften 37 (1950): 128 — 44 Wagner, R., Bayer. Akademie der Wissenschaften, Festvortrag 1950 — 45 Wagner, R., Z. Biol. 83 (1925): 85 — 46 Wertheim, Zit. nach Frank u. Wezler-Böger a. a. O. — 47 Wezler, H., S.ber. Ges. Morph. u. Physiol. München 1935 — 48 Wöhlisch, E., Verh. d. Physik.-math. Ges. Würzburg 51 (1926): 53 — 49 Wöhlisch, E. u. R. du Mesnil de Rochemont, Zieglers Beitr. 76 (1926): 233 — 50 Wöhlisch, E. u. R. du Mesnil de Rochemont, H. Gerschlaue, Z. Biol. 85 (1926): 235

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. R. Wagner)

Über verbesserte Elektrolyt-Manometer-Sonden*

Von Richard Wagner und Heinz Pieper

Mit 10 Abbildungen

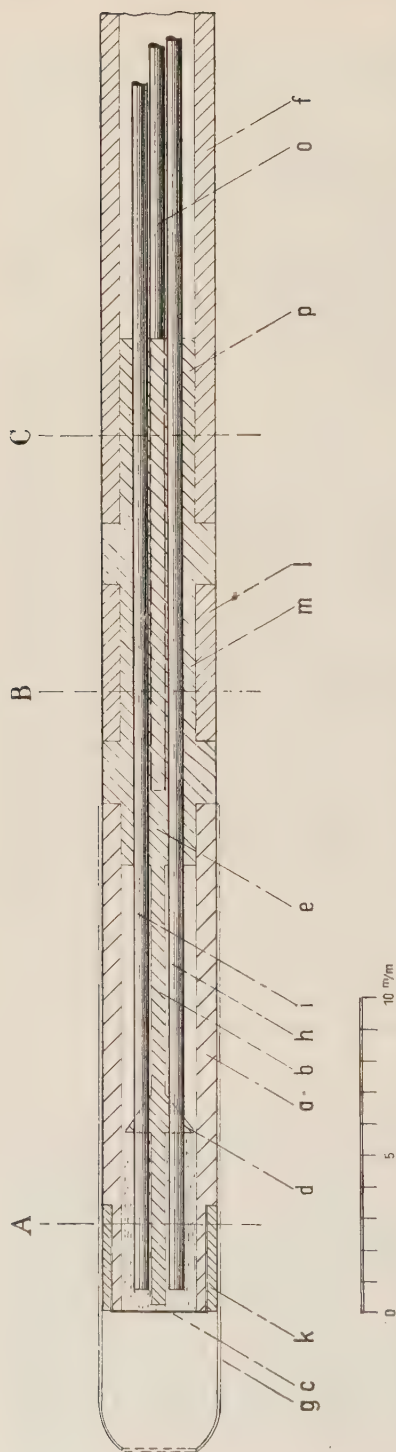
Eingegangen am 30. März 1951

Das Prinzip, Änderungen kleiner Längen in Widerstandsänderungen einer Elektrolytlösung umzuwandeln, um damit die Möglichkeit elektrischer Transmission und elektrischer Registrierung zu erhalten, wurde 1898 erstmalig von Grünbaum zur Druckregistrierung in der Physiologie herangezogen. 1916 entwickelte S. Garten ein elektrolythaltiges Blutdruckmanometer, bei dem die durch Druckschwankungen verursachte Ausbauchung einer Gummimembran den Querschnitt einer Elektrolytlösung verengte oder erweiterte, woraus eine Widerstandsänderung resultieren mußte.

Die Tatsache, daß sich Manometer dieser Art ohne wesentliche feinmechanische Schwierigkeiten räumlich klein gestalten lassen, war späterhin Veranlassung für E. Schütz (1931) und gleichzeitig R. Wagner (1931/32), dieses Prinzip zum Bau manometrischer Sonden wieder aufzugreifen. Während E. Schütz seine Sonde auf einen Außendurchmesser von 5 mm bringen konnte, gelang es R. Wagner, den Durchmesser auf weniger als 4 mm herabzusetzen.

Die Notwendigkeit, der Elektrolytlösung bei Druckeinwirkung die Möglichkeit elastischen Ausweichens zu geben, macht es konstruktiv unumgänglich, neben der Elektrolytlösung im Manometerraum Luftblasen zu belassen, deren Lage R. Wagner durch Verdickungen der Scheidewand (siehe Abb. 1/d) fixierte und damit die Betriebssicherheit seiner manometrischen Sonde wesentlich steigerte.

*) Anmerkung: Es besteht Veranlassung darauf hinzuweisen, daß mit derartigen Elektrolyt-Manometer-Sonden bereits vor mehr als 2 Dezenien, *Herzsondierungen* vorgenommen und die Druckschwankungen in der rechten Herzkammer und in der Arteria pulmonalis fortlaufend registriert wurden. Auch quantitative Beziehungen zwischen dem Druck im rechten Ventrikel und dem Dehnungszustand der Lunge bei der Atmung wurden damals bereits klargestellt. Bei den neueren Versuchen mittels Herzsonden, wie sie hauptsächlich von klinischer Seite durchgeführt werden, haben die Ergebnisse dieser alten Versuche nur eine auffallend geringe Berücksichtigung gefunden, obwohl sie registriertechnisch wesentlich vollkommener sind, als viele neue Untersuchungen, bei denen die „wirksame Flüssigkeitsmasse“ des Registrier-Instrumentes im Sinne O. Franks zu groß ist. Es soll hier nochmals auf diese zeitlich zurückliegenden Versuche hingewiesen und ein Verzeichnis der damals mit solchen Sonden durchgeführten Arbeiten gebracht werden. Vergl. Literaturangabe am Schluß dieser Arbeit.



Bei Betrieb der Elektrolytmanometer obiger Autoren zeigte sich nun übereinstimmend eine gewisse Inkonstanz der Null-Lage, die die Verwendung derartiger Manometer als Meßinstrumente beeinträchtigte. Diese Nullpunktsschwankungen finden zum großen Teil ihre Erklärung durch den Betrieb des Manometers mit Gleichstrom und durch die dabei auftretenden polarisatorischen Effekte. Obwohl von allen Autoren der Versuch gemacht wurde, durch Verwendung unpolarisierbarer Systeme, so z. B. Kupferelektroden und Kupfersulfat bei R. Wagner, Bleielektroden und Bleinitrat bei E. Schütz, die Polarisation herabzusetzen, war ihr Einfluß ununterdrückbar und bei längerer Versuchsdauer eine Veränderung der Elektrodenoberflächen störend wirksam.

Die Temperaturabhängigkeit des Elektrolytwiderstandes dürfte zum ändern an der Inkonstanz des Nullpunktes wesentlich beteiligt sein, da der Temperaturkoeffizient des spez. Widerstandes von Elektrolytlösungen sehr hoch ist. So müßte bei Zimmertemperatur einer Temperaturerhöhung um 1°C eine Widerstandsverminderung von 2—3 % entsprechen. Da sich bei längerer Versuchsdauer ein geringes Auskühlen der narkotisierten Versuchstiere kaum völlig vermeiden läßt, ergab sich für Elektrolytmanometer eine Beschränkung auf kurzzeitige Versuche. Hinzu tritt erschwerend die Notwendigkeit, derartige Manometer bei Körpertemperatur im Thermostaten zu eichen, wobei eine gewisse Ungenauigkeit darin besteht, daß sich über die während des Versuches tatsächlich vorhandene Temperatur kaum genaueres aussagen läßt.

Abb. 1. Elektrolytsondenkopf mit geschlossenen Luftpolstern, a) äußere Hülse, b) Scheidewand, c) Gummimembran, d) Höcker auf Scheidewand b zur Begrenzung der Luftpolster, e) zylindrischer Ansatz als Sitz für Hülse a, f) Seidenkatheter, g) äußere Schutzkappe, h), i), o) Platinelektroden, k) Ventilgummischlauch zur Befestigung der Gummimembran c, l) Ventilgummischlauch zum Verschluss der Elektrolytkammern des zweiten Elektrolytwiderstandes im zylindrischen Teil, m), p) zylindrischer Ansatz zum Einkleben des Kopfes in den Seidenkatheter. A, B, C, Schnittlinien der Abb. 2.

Außerdem muß bedacht werden, daß beim Fließen des elektrischen Betriebsstromes durch den Elektrolytwiderstand elektrische Leistung in Wärme übergeführt und ein stabiler Zustand erst dann erreicht wird, wenn sich Wärmebildung und Wärmeabgabe an die Umgebung einander angeglichen haben, ein Umstand, der auch für die Eichung im Thermostaten nachteilige Bedeutung haben kann. Hinderlich für die Wärmeabgabe ist die Verwendung besonders schlecht wärmeleitenden Materials wie z. B. Glas bei E. Schütz.

Unser Bestreben bei der Wiederaufnahme dieser Methodik, zu der wir durch die relativ leichte Herstellbarkeit solcher Manometer sowie durch die früheren Versuche R. Wagners angeregt wurden, ging dahin, die beiden oben geschilderten Nachteile des Prinzips zu beheben bzw. einzuschränken, um eine leicht zu betätigende und ebenso leicht zu überschauende Druckregistrierung in die Hand zu bekommen. Wie aus Abb. 1 ersichtlich, wurde zunächst der von R. Wagner seinerzeit konstruktiv beschrittene Weg beibehalten.

Als Material wurde der Kunststoff Leukorit verwendet, den wir in milchglasartig durchsichtiger Farbe auswählten, um bei durchscheinendem Licht eine einwandfreie Füllung des Manometers beobachten zu können. Ein Zylinder aus diesem Material von 3,7 mm Durchmesser trägt eine Scheidewand b, die beiderseits je einen Höcker d besitzt, und eine äußere Hülse a, die mit festem Sitz auf den Ansatz e aufgeschoben und mit Schellack verklebt ist.

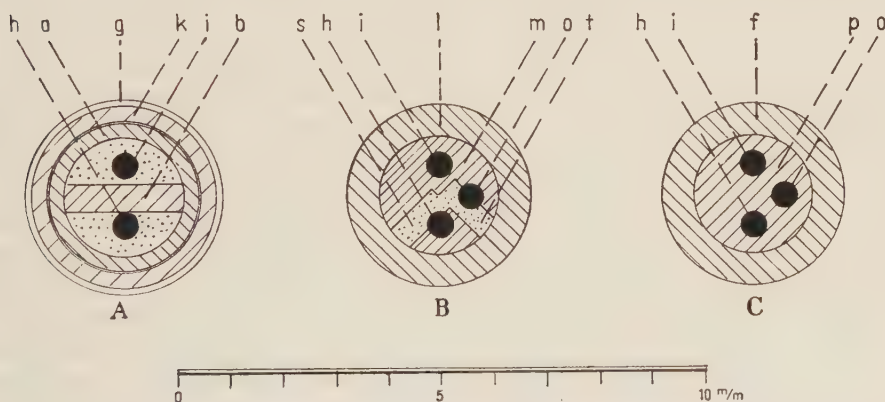


Abb. 2. Querschnitte der Konstruktion mit geschlossenen Luftpolstern. a) äußere Hülse, b) Scheidewand, g) Schutzkappe, k) Ventilgummischlauch zur Befestigung der Gummimembran, h), i), o) Platinelektroden, m) Zylinder mit zweitem Elektrolytwiderstand, l) Ventilgummischlauch zur Abdichtung der Elektrolytkammern s) und t), p) zylindrischer Ansatz zum Einkleben in Seidenkatheter f).

Der durch die Hülse a seitlich begrenzte zylindrische Hohlraum wird also durch die Scheidewand b in zwei seitliche Kammern unterteilt, welche wiederum durch die Höcker d jeweils in eine vordere und hintere Abteilung zerlegt werden, die miteinander an der leicht abgeflachten Spitze des Höckers d kommunizieren. Hierbei dienen die vorderen Kammern zur Aufnahme der Elektrolytlösung, die hinteren beinhalten die vorerwähnten Luftpolster. Der vordere Abschluß der über der Vorderkante der Scheidewand mitein-

ander in Verbindung stehenden Elektrolytkammern erfolgt durch eine Gummimembran c, die zweckmäßigerweise durch einen Fahrradventilschlauch k gehalten wird.

Weiterhin ist der Zylinder bei m auf einen schwächeren Durchmesser abgedreht, um hier einen später zu besprechenden zweiten Elektrolytwiderstand aufzunehmen. Schließlich besitzt der Zylinder hinten einen genügend langen Ansatz p zum Einkleben in einen entsprechenden Seidenkatheter f. Als Seidenkatheter kommen bei uns *Rüsch*-Katheter Nr. 12 zur Verwendung, die einen Außendurchmesser von 3,7 mm und einen Innendurchmesser von 2,4 mm haben.

Zur Aufnahme der Elektroden besitzt der Zylinder drei exzentrische Längsbohrungen von 0,6 mm Durchmesser, deren Lage zueinander auf dem Querschnitt Abb. 2 zu ersehen ist. Sie müssen mit einiger Sorgfalt gebohrt werden, um ein seitliches Verlaufen des Bohrers zu vermeiden. Es ist hier erforderlich, sich ein einfaches Werkzeug anzufertigen, das ein exzentrisches, maßhaltiges Einspannen des Zylinders auf der Drehbank gestattet.

Als Elektroden werden 0,5 mm starke Platindrähte verwendet, bei denen sich die größte Stabilität in der Beschaffenheit ihrer Oberflächen ergab. Sie werden mit Schellack in den Manometerzylinder eingekittet. Als Elektrolytlösung dient Kochsalzlösung.

Der Mechanismus der Sonde ist nun derart, daß die durch die Druckeinwirkung erfolgende Einbauchung der Gummimembran den Abstand zwischen Membran und Vorderkante der Scheidewand, der normalerweise 0,2—0,3 mm beträgt, verringert. Da auf Grund des engen Querschnittes der Elektrolytlösung an dieser Stelle für den zwischen den Elektroden i und h fließenden Strom der größte Widerstand im System liegt, müssen aus den Querschnittsänderungen große Änderungen des Gesamtwiderstandes resultieren, die bei uns im Bereich physiologischer Drucke maximal 25—30 % betragen. Es ist von Wichtigkeit, die Oberflächen der eintauchenden Platinelektroden genügend groß zu wählen, damit der Übergangswiderstand zwischen Elektroden und Elektrolyt relativ klein bleibt. Um mit Sicherheit auszuschließen, daß bei dem längs der Elektroden erfolgenden Ausweichen der Lösung durch Wechsel der Eintauchtiefe eine Änderung des Widerstandes erfolgt, werden die Elektroden i und h in ihren freiliegenden Abschnitten in den hinteren Kammern mit einer Lackisolierung versehen. Im Übrigen läßt sich in durchscheinendem Licht beobachten, daß der Meniskus der Lösung die Kuppen der Höcker nie überschreitet, sondern auf der Höhe der Kuppen hin- und herpendelt, wodurch ein Eindringen von Luftblasen in die vorderen Kammern weitgehend verhindert ist.

Schaltet man nun in bekannter Weise das Manometer in einen Ast einer *Wheatstoneschen* Brücke, so lassen sich die durch die Widerstandsänderungen bedingten Stromstärkeänderungen in der Brücke leicht zur Registrierung heranziehen.

Um die bei Verwendung von Gleichstrom auftretenden polarisatorischen Effekte zu vermeiden, war es naheliegend, das Manometer mit Wechselstrom zu betreiben. Wir benützen daher eine sinusförmige Wechselspannung

von ca. 5000 Hz und 6 V effekt., die von einem einfachen Röhrenoszillator geliefert wird.

Wie zu erwarten war, treten Polarisationen nicht mehr auf. Geringe Phasendifferenzen des Wechselstromes in der Brückenschaltung, die ein Abgleichen der Brücke auf Null verhindern würden, lassen sich durch Parallelschaltung entsprechender Kondensatoren leicht kompensieren.

Kapazitive Nebenschlüsse, die sich evtl. aus der Parallelführung der Zuleitungen zum Manometer innerhalb des Katheters erwarten lassen, wurden dadurch konstant gehalten, daß die im Katheter verlaufenden dünnen, lackisolierten Litzen durch acetonlöslichen Kitt miteinander verklebt und so Abstandsänderungen zwischen den Zuleitungen ausgeschlossen werden.

Da uns daran gelegen war, zur Registrierung eine Oszillographenschleife zu verwenden, war eine Verstärkung der Brückenströme notwendig. Das aus Oszillator, Brücke und zweistufigem Verstärker bestehende elektrische Zusatzgerät zum Manometer wird am Ende der Arbeit kurz beschrieben.

Wie einleitend gesagt, galt es nun weiterhin, die Temperaturempfindlichkeit der Anordnung herabzusetzen. Dies muß theoretisch dadurch erreichbar sein, daß in einen Zweig der Wheatstoneschen Brücke, der dem Zweig mit dem Manometerwiderstand benachbart ist, ein zweiter Elektrolytwiderstand annähernd gleicher Größe geschaltet und beide Widerstände an den Ort gleicher Temperatur, also vorne in den Sondenkopf verlegt werden. Dann müssen Temperaturschwankungen beide Widerstände in gleicher Weise beeinflussen, sodaß deren Verhältnis bei wechselnder Temperatur konstant bleibt bzw. nur durch Druckeinwirkung auf den Manometerwiderstand geändert wird.

Die konstruktive Lösung des Problems ist aus Abb. 1 und 2 B ersichtlich. Der zylindrische Teil m des Sondenkopfes enthält die Platinelektroden i und h und als dritte die Elektrode o. Er wird mit Hilfe eines in der Zahntechnik verwendeten Scheibenfräasers auf einer Länge von 3,5 mm mit zwei Längsschlitz versehen. Und zwar liegt der erste Längsschlitz zwi-

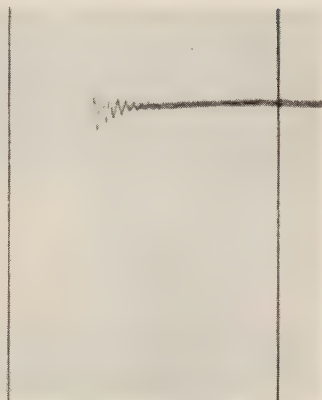


Abb. 3. Einmalig ausgelöste, gedämpft abklingende Eigenschwingungen der manometrischen Sonde. Frequenz 347 Hz. Abstand zwischen den senkrechten, schwarzen Zeitmarkierungen $\frac{1}{10}$ sek.

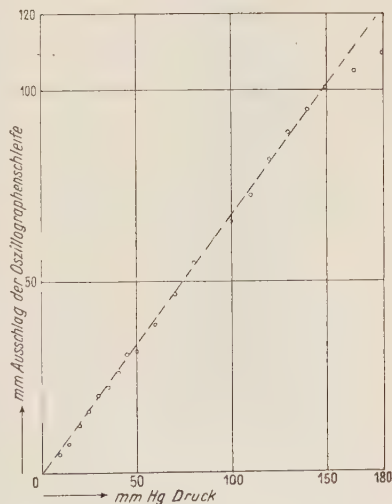
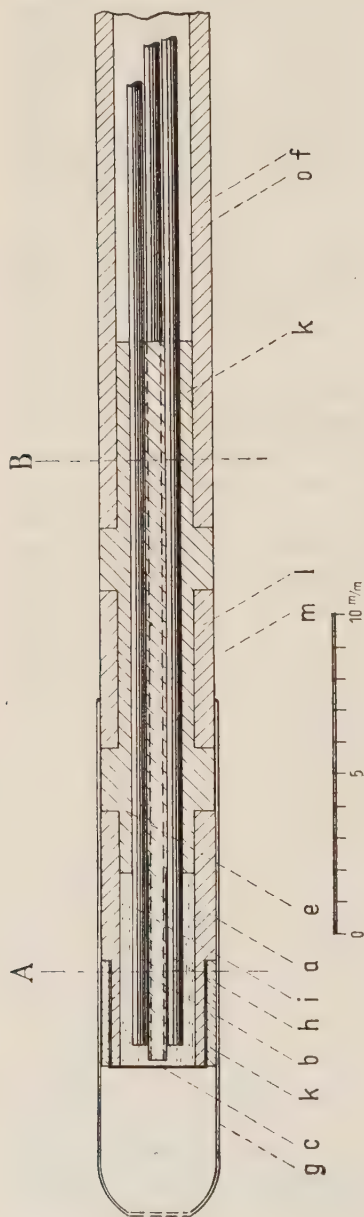


Abb. 4. Beziehung zwischen Druck und Ausschlag der Oszillographenschleife beim Elektrolytmanometer mit geschlossenen Luftpölstern.

schen den Elektroden o und h derart, daß die Flanke der Elektrode o im Schlitz freiliegt, die Wandung der Bohrung für die Elektrode h jedoch voll erhalten bleibt. Der zweite Längsschlitz zwischen den Elektroden h und i schafft analog dem ersten eine Kammer, in welcher die Flanke der Elektrode h freiliegt. Es entsteht so zwischen beiden Schlitzsen eine massive Scheidewand. Da die Schlitzse, die als Elektrolytkammern dienen, in zwei aufeinander annähernd senkrecht stehenden Ebenen liegen, gelingt es leicht, von Kammerboden zu Kammerboden unterhalb der Scheidewand durch eine Bohrung eine Kommunikation zu schaffen. Der Durchmesser der Bohrung ist sodann maßgebend für die Größe des Elektrolytwiderstandes und wird am besten experimentell ermittelt. In unseren Ausführungen beträgt er etwa 0,6 mm. Eine gute Übereinstimmung beider Widerstände ist leicht zu erzielen. Die Widerstandswerte liegen zwischen 500 und 1000 Ohm.



boden zu Kammerboden unterhalb der Scheidewand durch eine Bohrung eine Kommunikation zu schaffen. Der Durchmesser der Bohrung ist sodann maßgebend für die Größe des Elektrolytwiderstandes und wird am besten experimentell ermittelt. In unseren Ausführungen beträgt er etwa 0,6 mm. Eine gute Übereinstimmung beider Widerstände ist leicht zu erzielen. Die Widerstandswerte liegen zwischen 500 und 1000 Ohm.

Die Füllung der Kammern wie auch des vorderen Manometerwiderstandes geschieht am leichtesten mittels Rekordspritze und Injektionsnadeln Nr. 20. Luftblasen lassen sich durch den naturgummihellen Ventilschlauch 1, der als Abschluß der Kammern nach außen dient, leicht beobachten und vermeiden.

Das hintere Ende der Sonde ist mit einem dreipoligen unverwechselbaren Stecker versehen und kann, nachdem die Sonde im Tierversuch in die gewünschte Lage verbracht ist, mittels entsprechender dreiadriger Verlängerungsleitung am elektrischen Zusatzgerät angeschlossen werden.

Die Registriereigenschaften des Instrumentes, die aus den Abb. 3 u. 4 hervorgehen, sind durch folgende Faktoren bestimmt und weitgehend unveränderlich festgelegt:

Abb. 5. Elektrolytsondenkopf, Konstruktion mit freier Kommunikation mit der äußeren Atmosphäre. a) äußere Hülse, b) Scheidewand mit exzentrischer Längsbohrung, c) Gummimembran, e) zylindrischer Ansatz als Sitz für Hülse a, f) Seidenkatheter, g) äußere Schutzkappe, h), i), o) Platinelektroden, k) Ventilmischschlauch zur Befestigung der Gummimembran c, l) Ventilmischschlauch zum Verschluss der Elektrolytkammern des zweiten Elektrolytwiderstandes im zylindrischen Teil m), p) zylindrischer Ansatz zum Einkleben des Sondenkopfes im Seidenkatheter. A, B, Schnittlinien der Abb. 6.

Die Eigenschwingungszahl ist abhängig von der Elastizität der Luftpolster, also von ihrem Ausgangsvolumen, sowie von der Spannung der Gummimembran und der Größe der schwingenden Masse. Es ist leicht ersichtlich, daß lediglich die Membranspannung bei verschiedenen Versuchen mit dazwischen liegender erneuter Füllung des Manometers variieren kann. Da, wie wir mit der Methodik von *Broemser*, *Frank* und *Petter* feststellten, bei

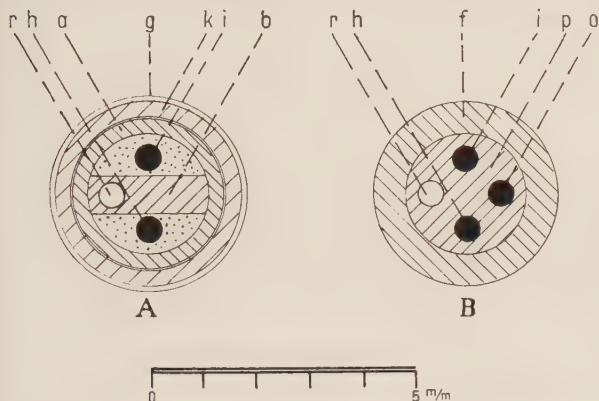


Abb. 6. Querschnitte der Konstruktion mit freier Kommunikation mit der äußeren Atmosphäre durch Längsbohrung r. a) äußere Hülse, b) Scheidewand mit Längsbohrung r, k) Ventilschlauch zur Befestigung der Gummimembran, g) Schutzkappe, h), i), o) Platinelektroden, p) zylindrischer Ansatz zum Einkleben in Seidenkatheter f.

unsern Manometern die Eigenfrequenz 300—350 Hz beträgt, also für Kreislaufuntersuchungen jeder Art bei weitem ausreicht und wesentliche Änderungen sich erfahrungsgemäß aus den geringen Variationen der Membranspannung nicht ergeben, kann auf eine Bestimmung der Eigenfrequenz vor oder nach jedem Versuch verzichtet werden.

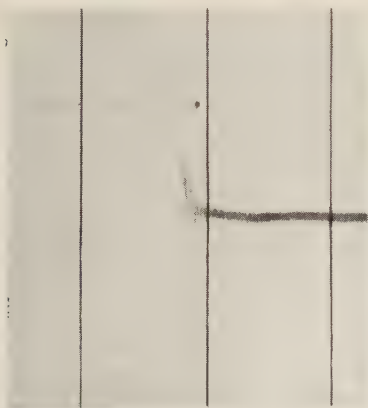


Abb. 7. Einmalig ausgelöste, gedämpft abklingende Eigenschwingungen der manometrischen Sonde mit freier Kommunikation mit der äußeren Atmosphäre. Frequenz: 274 Hz, Zeitmarkierung $\frac{1}{10}$ sek.

Die Empfindlichkeit ist bestimmt durch den Abstand zwischen Membran und Vorderkante der Scheidewand, Membranspannung sowie Elastizität des Luftpolsters. Sie kann durch die Regelung der elektrischen Verstärkung im Zusatzgerät über einen weiten Bereich verändert und den jeweils zu stellenden Anforderungen angepaßt werden. Eine statische Eichung des Instrumentes vor oder nach jedem Versuch ist erforderlich.

Da die schwingende Flüssigkeitssäule auf den Kuppen der Verdickungen der Scheidewand durch die Enge des Spaltes an dieser Stelle die größte Reibung hat, ist die Spaltweite als der maßgebendste Faktor für die Dämpfung des schwingenden Systems anzusehen, die Dämpfung also durch Änderung

der Spaltweite leicht zu variieren. Da die Eigenschwingungszahl des Manometers (und der Oszillographenschleife) den erforderlichen Wert weit übersteigt, ist es nach *Broemser* ratsam, die Dämpfung klein zu halten. Im

Übrigen muß der Dämpfung im vorliegenden Fall keine Beachtung geschenkt werden. Bei uns ergab sich für einmalig ausgelöste und gedämpft abklingende Eigenschwingungen ein logarithm. Dekrement von 0,215. Schließlich muß noch erwähnt werden, daß, wie aus Abb. 4 ersichtlich, das Manometer in einem weiten Bereich eine befriedigende Proportionalität zwischen Druck und Ausschlag aufweist.

Bei dem Versuch, eine für Venendrucke ausreichende Empfindlichkeit zu erzielen, stießen wir auf neue Schwierigkeiten. Eine größere elektrische Verstärkung schien uns nicht zur Erreichung dieses Zieles dienlich, da mit zunehmender Verstärkung bekanntlich eine erhöhte elektrische Störanfälligkeit

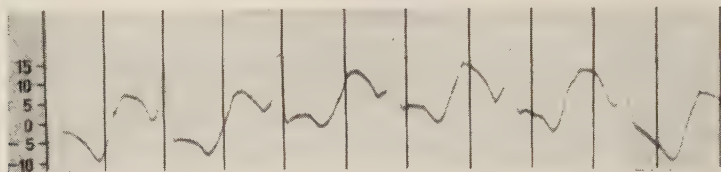


Abb. 8. Vorhofdruckkurve eines Kaninchens (4000 gr, Urethannarkose), produziert mit der manometrischen Sonde. Leichte Stenoseatmung. Druck in cm Wasser. Zeitmarkierung in Form der senkrechten schwarzen Striche = $\frac{1}{10}$ sek.

zu erwarten wäre. Es mußten daher die vorerwähnten, die Empfindlichkeit des Manometers bestimmenden mechanischen Konstruktionsprinzipien des Sondenkopfes modifiziert werden. Da eine Verringerung des Abstandes zwischen Membran und Vorderkante der Scheidewand zwangsläufig zu einer Einschränkung des linearen Arbeitsbereiches führen muß, eine stärker dehnbare, d. h. dünnere Gummimembran aus Haltbarkeitsgründen nicht zu erwägen ist, wurde der Versuch gemacht, den

Elastizitätsmodul des Systems Gummimembran — elastisches Luftpolster durch Vergrößerung des Luftraumes herabzusetzen. Dieser Schritt führte uns schließlich zu einer neuen Form der Sondenkapsel, die bei größerer Temperaturunempfindlichkeit und noch größerer Betriebssicherheit sich praktisch für alle physiologischen Druckbereiche eignet. Sie wird darum von uns nunmehr ausschließlich benutzt.

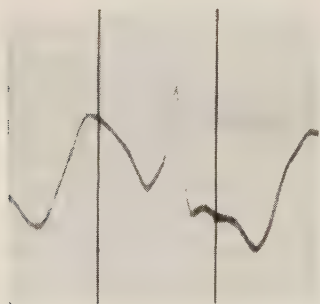


Abb. 9. Einzelne Druckamplitude aus Abb. 8. Wiedergabe in natürlicher Größe der Originalkurve.

Die Vergrößerung der Luftpolster führte nämlich erneut zu einer Temperaturempfindlichkeit des Manometers, da die thermische Ausdehnung der Luft bei größerem Ausgangsvolumen durch Veränderung des Membranabstandes stärker zur Auswirkung kommt. Diese Tatsache wurde der Anlaß, den Luftraum zu eliminieren und statt dessen die Möglichkeit einer Kommunikation mit der äußeren Atmosphäre zu versuchen. Die Konstruktion zeigt Abb. 5 u. 6.

Hierbei besitzt der Manometerzylinder nunmehr vier Bohrungen von je 0,6 mm Durchmesser. Während die Gestaltung des zweiten, druckunempfind-

lichen Widerstandes unverändert bleibt, ist der vordere Manometerwiderstand um die Länge der früheren Luftkammern verkürzt und besitzt in Form der neuen vierten Bohrung eine Längsbohrung innerhalb der Scheidewand, die durch den ganzen Zylinder verlaufend hinten offen im Katheter endet.

Da der Katheter mit dem Luftraum der äußeren Atmosphäre in Verbindung steht, ist die Auswirkung einer thermischen Ausdehnung des Luftpolsters nicht mehr möglich. Die lediglich 4—5 mm betragende Länge der von vorne her in der Bohrung befindlichen Elektrolytsäule kann bei Druckeinwirkung frei hin- und herpendeln und stellt trotz ihres kleinen Querschnittes eine nur kleine wirksame Masse (*Frank*) dar. Das Auftreten von Luftblasen unter der Gummimembran ist auf Grund der Enge der Bohrung völlig ausgeschlossen. Die Füllung des Manometers gestaltet sich sehr leicht, indem ein in die Bohrung der Scheidewand passender Stahldraht von der Kapsel aus als Mandrin in Bohrung und Katheter geschoben und sodann vom hinteren Ende des Katheters aus soweit durchgezogen wird, daß er sich nur noch ca. 2 mm in der Bohrung der Scheidewand befindet. Nunmehr kann mittels Rekordspritze das Manometer einwandfrei gefüllt und die Bohrung durch entsprechend tiefes Einführen der Rekordnadel genau auf eine Länge von 5 mm aufgefüllt werden. Nach Aufbringen der Gummimembran wird der Stahldraht von hinten her aus dem Katheter herausgezogen. Selbstverständlich ist auf eine gute Isolierung der Zuleitungen im Katheter zu achten. Eine Reinigung des Katheters von evtl. hineingedrungener Kochsalzlösung oder Blut ist gegebenenfalls leicht möglich, indem mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe Wasser durch Katheter und Bohrung gezogen werden kann.

Die Störbarkeit dieser neuen Modifikation durch Temperaturänderungen ist außerordentlich gering. Die Eigenfrequenz liegt bei 250 bis 300 Hz (siehe Abb. 7), das logarithmische Dekrement für einmalig ausgelöste und gedämpft abklingende Eigenschwingungen beträgt 0,221.

Die Abb. 10 zeigt schließlich das elektrische Zusatzgerät. Durch die Röhre V_1 (AC 2) wird in üblicher Rückkopplungsschaltung zusammen mit dem Schwingkreis $L_1 C_1$ ein Wechselstrom von 5000 Hz erzeugt, der durch L_3 entnommen und den Anschlüssen A_1, A_2 der Brücke zugeleitet wird. Zum Abgleich von Phasendifferenzen in der Brückenschaltung dient ein Drehkondensator C_5 , der durch den Schalter S_1 wahlweise einem der beiden Elektrolytwiderstände R_1, R_2 parallel geschaltet werden kann.

Die Pentode V_2 (AF 7) liefert in Widerstandskopplung eine etwa 100 fache Spannungsverstärkung. Als Endröhre wurde eine AC 2 verwendet. Zur Anpassung an den Widerstand des Meßinstrumentes (Oszillographenschleife) wurde ein üblicher Ausgangstransformator eingebaut, der eine kleinere Spannung bei größerer Stromstärke liefert. Die Gleichrichtung erfolgt durch Siemens Kupferoxydul-Gleichrichter G 1841/1 in Graetz-Schaltung. Es ist zu empfehlen, zwei Gleichrichter parallel zu schalten, damit die leichte Krümmung der Kennlinie der Gleichrichter möglichst wenig bemerkbar wird. Die Farbmarkierungen der Anschlüsse sind in der Abbildung ersichtlich. Da die Kennlinien der Gleichrichter eine stark gekrümmte Anlaufstrecke

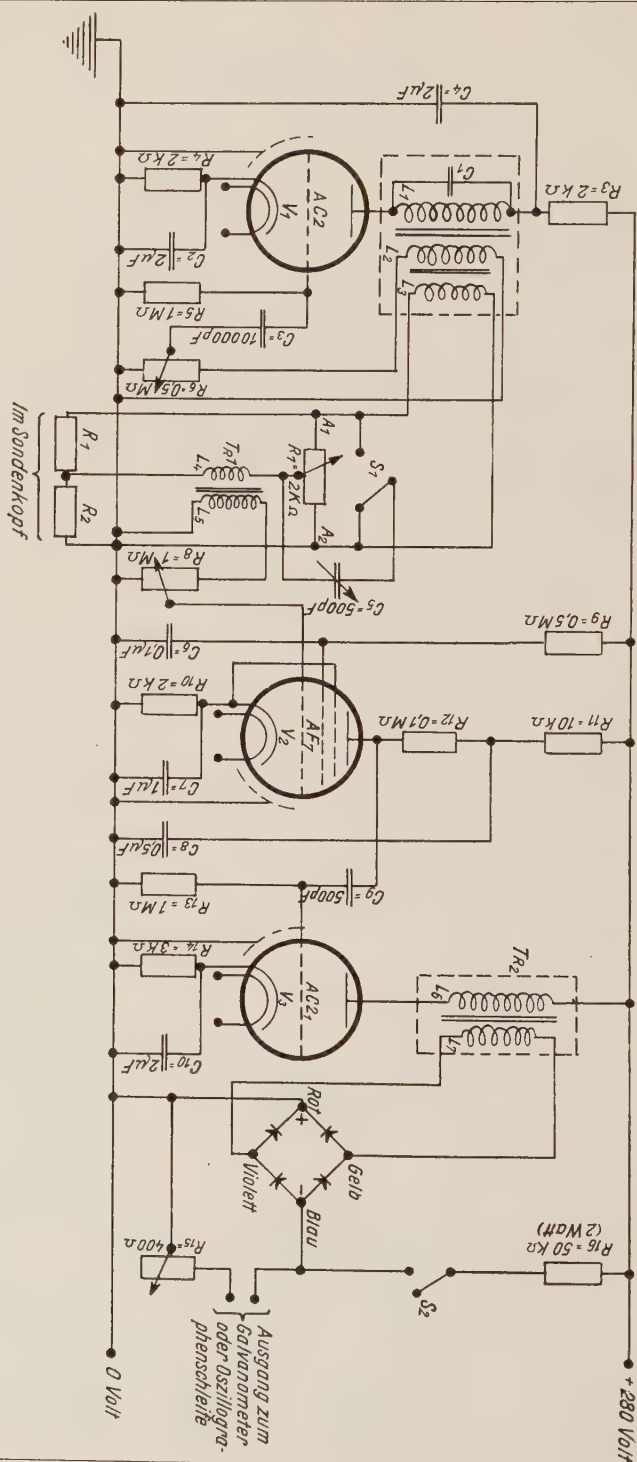


Abb. 10. Schaltbild des elektrischen Zusatzgerätes, bestehend aus Oszillator, Brücke und zweistufigem Verstärker.

besitzen, ist es ratsam, den Arbeitspunkt auf ca. 5 mA im Meßinstrument zu legen. Zur Entlastung des Meßinstrumentes dient dann eine Gleichstromkompensation von 5 mA, die durch den Schalter S_2 eingeschaltet werden kann. Die Regelung der Empfindlichkeit erfolgt grob durch den Widerstand R_8 und fein über R_{15} , wobei R_{15} eine Änderung der Empfindlichkeit ohne Änderung des Nullpunktes des Meßinstrumentes erlaubt.

Das Gerät wird mit Hilfe eines stabilisierten Netzanschlußgerätes vollständig aus dem Wechselstromnetz versorgt.

Zusammenfassung

Es wird die Konstruktion einer manometrischen Sonde beschrieben, bei welcher durch Druckeinwirkung der Querschnitt einer Elektrolytlösung geändert wird. Die daraus resultierenden Widerstandsänderungen werden über eine übliche Brückenschaltung als Stromstärkeänderungen zur Registrierung herangezogen.

Die bisher bei Verwendung von elektrolythaltigen Manometern zu beobachtende Instabilität der Null-Lage konnte durch folgende Maßnahmen behoben werden:

1. Betrieb des Manometers mit Wechselstrom von 5000 Hz zur Vermeidung polarisatorischer Effekte.
2. Einbau eines zweiten, jedoch druckunempfindlichen Elektrolytwiderstandes im Sondenkopf, der in einem, dem druckempfindlichen Widerstand benachbarten Zweig der Wheatstoneschen Brücke liegt und durch Temperaturänderungen bedingte Widerstandsänderungen des druckempfindlichen Widerstandes kompensiert.
3. Schaffung einer freien Kommunikation zwischen den bisher geschlossenen elastischen Luftpolstern im Sondenkopf und der äußeren Atmosphäre, wodurch eine thermische Ausdehnung der Luftpolster unwirksam und damit die Stabilität des Nullpunktes in Abhängigkeit von der Temperatur ausreichend verbessert wird.

Da die Änderungen der Brückenstromstärke mittels einer Oszillographenschleife zur Registrierung gelangen sollten, war eine elektrische Verstärkung notwendig. Das aus Oszillator, Brücke, zweistufigem Verstärker sowie Gleichrichter bestehende elektrische Zusatzgerät gelangt am Schluß der Arbeit zur Beschreibung.

Schrifttum

Grünbaum, J. *Physiol.* **22** (1897/98) — Garten, S., *Z. Biol.* **66** (1916): 25 — Schütz, E., *Z. Biol.* **91** (1930/31): 515 — Wagner, R., *Z. Biol.* **92** (1931/32): 54 — Broemser, Frank, Petter, *Z. Biol.* **59** (1911): 236 — Frank, O., *Z. Biol.* **45** (1904): 445 — Broemser, Ph., *Hdbch. biol. Arbeitsmethoden*, Abt. V (1921): 81

Verzeichnis der mit Herzsonden durchgeführten Arbeiten

Wagner, R., *Z. Biol.* **92** (1931): 54 — Wagner, R. u. Häussler, H., *Z. Biol.* **92** (1932): 579 — Wagner, R., *Verhandl. Dtsch. Ges. f. inn. Med. XLIV. Kongr. Wiesbaden* (1932) — Derselbe, *Wiener Kli. Wo. Jg.* **44 b** (1931): 1181 — Wagner, R. u. Bayer, R., *Z. Biol.* **94** (1933): 92 — Dieselben, *Z. Biol.* **95** (1934): 359 — Dieselben, *Z. Biol.* **95** (1934): 359 — Wagner, R. u. Groß, K., *Pflügers Arch.* **234** (1934): 730 — Wagner, R., *Z. f. Kreislaufforsch.* **27. Jg.** (1935): 538 — Derselbe, *Z. Biol.* **96** (1935): 410 — Derselbe, *Z. Biol.* **98** (1937): 248 — Derselbe, *Luftfahrtmed. Abhandl. II* (1938): 72 — Derselbe, *Kli. Wo.schr.* **26** (1938): 961 — Derselbe, *Referat-Vortrag*, gehalten vor der Dtsch. Ges. f. inn. Med. u. Dtsch. Ges. f. Kreislaufforsch. Wiesbaden, Mai 1940 — Derselbe, *Nachrichtenblatt d. Dtsch. Wissenschaft u. Technik*.

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
 (Direktor: Prof. Dr. R. Wagner)

Reaktionen des arteriellen Blutdruckes beim Menschen auf örtliche Kältereize

Von R. Wagner, D. J. Athanasiou und E. Bauereisen

Mit 4 Abbildungen

Eingegangen am 9. April 1951

Für die thermoregulatorischen Vorgänge beim Warmblüter hat der Blutkreislauf bekanntlich eine wichtige Bedeutung. Ebenso scheint es nach den im Schrifttum niedergelegten Erfahrungen außer Zweifel, daß Vorgänge der physikalischen Wärmeregulation, welche einer Konstanterhaltung der Körpertemperatur dienen, von den Thermorezeptoren der Haut in Gang gebracht und geregelt werden. Versucht man die Beziehungen zwischen diesen beiden Funktionsgruppen des Organismus — Erregung der Thermorezeptoren einerseits und Kreislaufumstellung andererseits — einer Aufklärung näher zu bringen, so können gewisse Teilfragen dieses Problems derart behandelt werden, daß man den Druckablauf in einer Arterie fortlaufend druckproportional registriert, während man gleichzeitig auf die Thermorezeptoren bestimmter Hautpartien mit Kälte- beziehungsweise Wärmereizen einwirkt. Wenn dann im Blutkreislauf eine Umstellung erfolgt, derart, daß andere Werte des Blutdruckes auftreten, so legt dies die Annahme nahe, daß die gereizten Thermorezeptoren im Sinne einer physikalischen Wärmeregulation auf den Kreislauf eingewirkt haben. Was sich im Einzelnen dabei abgespielt hat und in welchen verschiedenen Richtungen etwa die Blutstromverteilung eine andere geworden ist, läßt sich allerdings aus solchen Beobachtungen nicht schließen. Die von einem von uns entwickelte Methode einer unblutigen, druckproportionalen fortlaufenden Registrierung des Blutdruckes beim Menschen gibt die Möglichkeit, Beziehungen zwischen Thermorezeptoren und Blutdruck, deren Studium bisher auf das Tierexperiment beschränkt bleiben mußte, am Menschen zu untersuchen.

Thermoregulatorische Reaktionen, wie sie durch Erregung von Hautrezeptoren zur Auslösung kommen, stehen nicht nur in Abhängigkeit von dem physikalischen Vorgang einer Temperaturänderung, als der Größe des adäquaten Reizes, sondern sie sind auch abhängig von der Dichte der Rezeptoren an der entsprechenden, gereizten Hautstelle. Da bekanntlich die Ver-

teilung der Kältepunkte in verschiedenen Bezirken der Körperoberfläche sehr unterschiedlich ist, steht zu erwarten, daß bei sonst gleichen Versuchsbedingungen die Abkühlung flächengleicher Hautpartien keine gleichwertigen Reize darstellt. Besondere Bedeutung müssen infolge der großen Dichte der Thermorezeptoren die vom Trigeminus versorgten Hautpartien haben und die Gesichtshaut hat als wichtiges Ausstrahlungsgebiet von Erregungen, die zur Auslösung thermoregulatorischer Vorgänge führen, immer besondere Beachtung gefunden. Von großem Interesse sind in diesem Zusammenhang u. a. tierexperimentelle Beobachtungen von *Rein* über Änderungen der Blutverteilung bei isolierter Abkühlung der Nasengegend des Hundes und Untersuchungen von *König* über Inangansetzen der chemischen Wärmeregulation bei Abkühlen der Stirn einer Versuchsperson. Weiterhin wurde von *Ebbecke* beim Menschen und Kaninchen ein Kreislaufreflex beschrieben, der durch Eintauchen des Gesichtes in kaltes Wasser ausgelöst werden kann und der zunächst als im Dienste der Wärmeregulation stehend gedeutet wurde. Aber auch durch Abkühlung anderer Hautpartien konnten Wirkungen auf den Kreislauf hervorgerufen werden. Trotz dieser verschiedenen Beobachtungen, die für eine Sonderstellung der Gesichtshaut bei der Auslösung thermoregulatorischer Kreislaufreaktionen zu sprechen scheinen, sind unsere Kenntnisse von dem Verhalten des Kreislaufs bei lokaler Abkühlung verschiedener Hautbezirke noch sehr lückenhaft. Diese Frage einer weiteren Klärung zuzuführen, sollen die im folgenden beschriebenen Versuche dienen.

Unsere Versuche wurden an insgesamt 11 Versuchspersonen durchgeführt. Die fortlaufende Registrierung des arteriellen Blutdrucks erfolgte an der rechten art. radialis nach dem Verfahren von *R. Wagner*. Die Versuchspersonen waren normal bekleidet, die Temperatur im Versuchsraum betrug etwa 18°. Die Abkühlung der Hautbezirke erfolgte durch Eintauchen in Wasser von 5–12° oder Auflegen eines Eisbeutels. Die Größe der jeweils abgekühlten Hautflächen entsprach der Gesichtsoberfläche. Um die Eintauchdauer der Gesichtshaut beliebig verlängern zu können, ohne eine Beeinflussung des Blutdrucks durch CO₂-Anreicherung infolge des Atemstillstandes befürchten zu müssen, atmete die Versuchsperson durch ein aus dem Wasser hervorragendes Atemrohr. Die dadurch bedingte Vergrößerung des toten Raumes und des Atemwiderstandes, ließen, wie in besonders hierauf gerichteten Versuchen festgestellt wurde, den Blutdruck praktisch unbeeinflusst. Abgekühlt wurde die Haut des Gesichtes, der linken Hand, des linken Fußes, der Brust und des Nackens.

Bei Abkühlung der genannten Hautpartien durch Eintauchen in Wasser läßt sich eine in der Blutdruckkurve sichtbar werdende Beeinflussung des Kreislaufs mit Sicherheit nur von der Gesichtshaut her auslösen. Bei Eintauchen des Gesichtes in Wasser von 11° kommt es zu einer sehr typischen Blutdruckreaktion, die, wenn sie deutlich ausgeprägt ist, häufig gemeinsam mit einem Schluckreflex auftritt (*Ebbecke*). Die typische Form dieses Kreislaufreflexes ist in Abb. 1 wiedergegeben.

Man erkennt im Moment des Eintauchens einen verhältnismäßig steilen Blutdruckanstieg, der die diastolischen Werte in höherem Maße als die systolischen Werte erfaßt. Während des ersten steilen Anstieges ist die Herzfrequenz in den meisten Versuchen ein wenig erhöht. Dann folgt ein zweiter, flacherer Blutdruckanstieg, der gleichfalls die diastolischen Werte stärker

betrifft als die systolischen. Sein besonderes Gepräge erhält dieser Anstieg durch eine gleichzeitig damit verbundene Bradykardie. Der initiale Blutdruckanstieg tritt unmittelbar nach Eintauchen des Gesichtes in Erscheinung, während die zweite mit Bradykardie verbundene Blutdrucksteigerung viel später kommt und in keiner festen zeitlichen Bindung zum Moment des Eintauchens zu stehen scheint. Dieser zweite Anstieg kann sich bald nach Beginn der Abkühlung bemerkbar machen, ebenso häufig beobachtet man

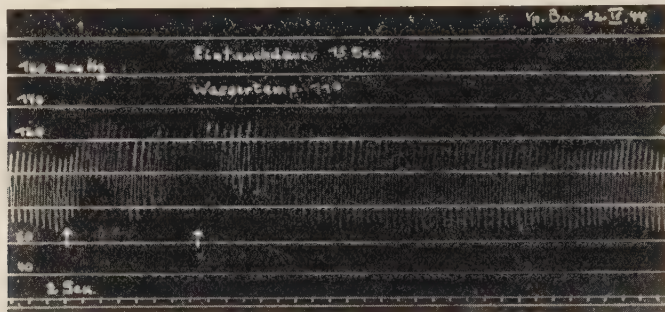


Abb. 1.

aber das Auftreten dieser Blutdruckerhöhung erst nach Beendigung der Einwirkung des kalten Wassers. Sowohl der initiale als auch gelegentlich der folgende Blutdruckanstieg treten nicht bei allen Versuchspersonen auf. In allen Versuchen konnten wir aber ausnahmslos das Auftreten einer *Bradykardie* beobachten. Diese scheint die regelmäßigste Kreislaufreaktion beim Eintauchen des Gesichtes zu sein. Es ist uns wahrscheinlich geworden, daß der initiale Blutdruckanstieg infolge seiner engen zeitlichen Bindung an den Beginn des Eintauchens, infolge der bei verschiedenen Versuchspersonen beobachteten Inkonstanz seines Auftretens, sowie infolge seiner geringen zeitlichen Dauer, in enger Beziehung steht zu jener Unlustreaktion, die mit dem Eintauchen des Gesichtes in Wasser häufig verbunden ist. Führt man die Abkühlung des Gesichtes statt durch Eintauchen in Wasser durch Auflegen von Eis durch, so fehlt die beim Eintauchen in kaltes Wasser vorhandene, charakteristisch beklemmende, unangenehme Sensation weitgehend. Unter diesen Bedingungen wird auch eine dem initialen Blutdruckanstieg entsprechende Änderung in der Blutdruckkurve vermißt, worauf wir später nochmals zurückkommen.

Ganz ähnliche Verhältnisse findet man, wie wir zeigen konnten, bei kalorischer Labyrinthreizung. Hier gelang es durch Modifizierung der Kälteapplikation nachzuweisen, daß bei plötzlicher Abkühlung des äußeren Gehörganges eine momentan einsetzende Blutdrucksteigerung ausgelöst werden kann, die der eigentlichen Labyrinthreaktion vorausseilt und auf einer Unlustreaktion beruht. Die entsprechenden Versuche sind von *Wohlmann* veröffentlicht worden.

Das Vorhandensein oder Fehlen der initialen Unlustreaktion scheint den beim Eintauchen zu beobachtenden Blutdruckablauf aber sehr erheblich zu modifizieren. Abbildungen 2 und 3 mögen hierfür als Beispiele dienen. In dem der Abbildung 2 zugrundeliegenden Versuch ist der initiale Blutdruckanstieg nur wenig ausgeprägt. Er hat das Ausmaß einer schwachen T.H.M.-Welle. Der zweite mit Bradykardie verbundene Anstieg beherrscht hier das

Bild und im Gegensatz zu Abbildung 1 wird die Hauptsteigerung der Blutdruckwerte durch diesen zweiten Anstieg bewirkt. Es fällt auch in fast allen Versuchen auf, daß nach dem Eintauchen, wenn das Maximum der Bradykardie überschritten ist, eine deutliche Vergrößerung der Blutdruckamplitude resultiert und daß diese bei den meisten Personen noch längere Zeit nach Beendigung des Eintauchens bestehen bleibt.

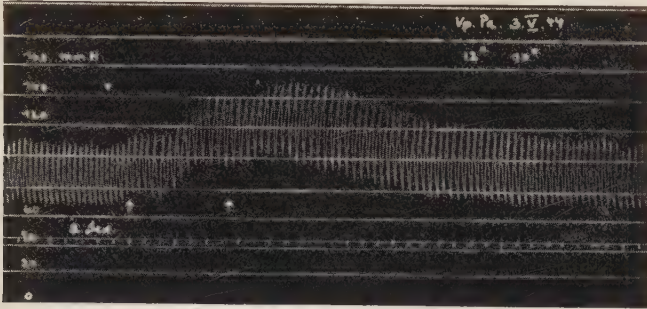


Abb. 2.

In Abb. 3 sind die beiden sonst deutlich trennbaren Reaktionen des Blutdruckes nahezu völlig miteinander verschmolzen. Die initiale Reaktion ist sehr deutlich, die zweite Reaktion führt hier nur mehr zu einem ganz flach ausgeprägten kaum bemerkbaren Maximum, das die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte betrifft.

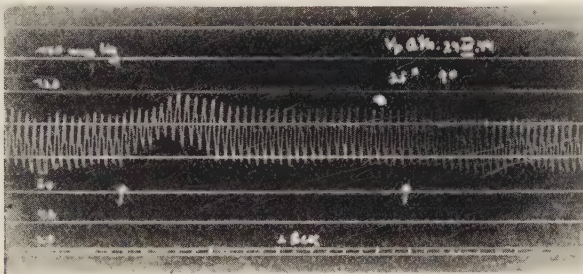


Abb. 3.

Wie schon erwähnt, wird ein Blutdruckanstieg gelegentlich auch ganz vermißt und es kommt nur die Bradykardie zum Vorschein. Diese Kreislaufreaktion scheint nur in sehr lockerer zeitlicher Bindung zur Einwirkungszeit des Reizes zu stehen, worauf *Ebbecke* bereits hingewiesen hat.

Unsere Versuche, von anderen Hautpartien (Hand, Fuß, Brust oder Nacken) entsprechende Kreislaufreaktionen auszulösen, waren erfolglos. Man beobachtet zwar gelegentlich bei sehr starker örtlicher Kälteeinwirkung geringgradige Blutdruckanstiege, diese treten jedoch nur dann auf, wenn die Versuchsperson einen Kälteschmerz verspürt. Der Beginn dieses Blutdruckanstieges fällt zeitlich stets mit dem Einsetzen des Kälteschmerzes zusammen. Wir sind daher der Meinung, daß es sich dabei nicht um eine spezifische Reaktion auf den Kältereiz handelt, sondern daß die Blutdruckanstiege als Schmerzreaktionen zu bewerten sind.

Ein Befund, der uns für die Klärung jener beim Eintauchen der Gesichtshaut auftretenden Kreislaufreaktion von besonderer Bedeutung zu sein scheint, ist die Beobachtung, daß, wenn die Abkühlung der Gesichtshaut nicht durch Eintauchen in Wasser, sondern durch Auflegen von Eis bewerkstelligt wird, die beschriebenen Veränderungen der Blutdruckkurve fehlen. Unter diesen Bedingungen kommt es auch nicht zum Auftreten eines Schluckreflexes, wie überhaupt die charakteristisch unangenehme von einem Schluckzwang beherrschte Sensation, die sich beim plötzlichen Eintauchen des Gesichtes in Wasser bemerkbar macht, fehlt. Die Beobachtung, daß weitgehende Abkühlung der Gesichtshaut (bis zum Kälteschmerz) ohne feststellbare Blutdruckänderung erfolgen kann, wirft die Frage auf, ob tatsächlich der Kältereiz eine Voraussetzung für den von der Gesichtshaut auslösbaren Kreislaufreflex ist. Diese Frage ist deshalb bedeutungsvoll, weil von ihrer Beantwortung die Entscheidung darüber abhängt, ob der beschriebene Kreislaufreflex eine im Dienste der Wärmeregulation erfolgende Umstellung darstellt. Unsere Versuche, bei denen die Gesichtshaut durch Auflegen von Eis abgekühlt wurde, haben ergeben, daß sich die Gesichtshaut als Rezeptorfeld für die auf den Blutdruck wirkenden Kältereize genau so verhält, wie die Haut der übrigen untersuchten Körperpartien. Zu einer Beeinflussung der Blutdruckhöhe kommt es nur in jenen Fällen, in denen ein Kälteschmerz auftritt. Daß

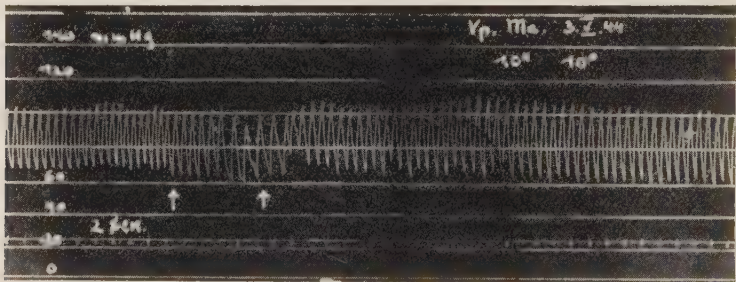


Abb. 4a

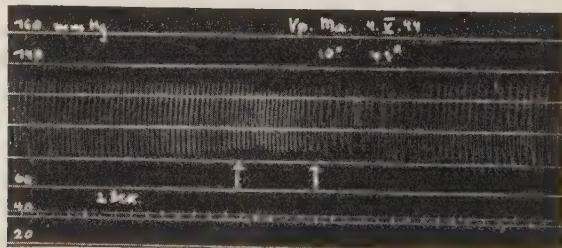


Abb. 4b

es sich bei dem durch Eintauchen der Gesichtshaut auslösbaren Kreislaufreflex nicht um eine spezifische Reaktion auf den Kältereiz handelt, geht auch daraus hervor, daß der gleiche Effekt durch Eintauchen in kaltes oder warmes Wasser hervorgerufen werden kann. Die deutliche Bradykardie wird einmal durch Eintauchen in Wasser von 10^0 (Abb. 4 a), das andere Mal durch Eintau-

chen in Wasser von 41° (Abb. 4 b) ausgelöst. In entsprechender Weise hat *Ebbecke* auch den Schluckreflex durch Kalt- und Warmreize hervorrufen können.

In beiden Fällen, der Abb. 4 a (Versuch mit kaltem Wasser) und der Abb. 4 b (Versuch mit warmen Wasser) fehlt eine größere Blutdrucksteigerung. Die Bradykardie ist aber für Kalt und Warm sehr ausgeprägt. Auch die Blutdruckamplitude ist für beide Fälle nach Beendigung des Versuches deutlich vergrößert. Für den Versuch mit warmem Wasser in Abb. 4 b fällt noch besonders auf, daß sofort nach dem Eintauchen eine beträchtliche Zunahme der Herzfrequenz bei gleichzeitiger Abnahme der Blutdruckamplitude erfolgt. Dann kommt aber noch während des Eintauchens (vor dem 2ten Pfeil) eine Abnahme der Herzfrequenz zustande, die dann nach Beendigung des Eintauchens (Pfeil 2) in eine sehr stark ausgeprägte Bradykardie übergeht, die mit einer Rhythmusstörung des Herzens verbunden ist. Die Bradykardie bei gleichzeitiger Vergrößerung der Blutdruckamplitude bleibt nach dem Eintauchen des Gesichtes in warmes Wasser noch auffallend lange bestehen.

Die geschilderten Versuchsergebnisse legen uns die Ansicht nahe, daß es sich beim Eintauch-Kreislauf-Reflex nicht um eine Reaktion handelt, die im Dienste der Wärme-Regulation steht und die etwa mit den von *Rein* beschriebenen Durchblutungsänderungen oder der von *König* beobachteten Stoffwechselsteigerung zu vergleichen ist. Die Tatsache, daß das Auflegen von Eis auf die Gesichtshaut ebenso wenig Blutdruckänderungen hervorbringt wie das Auflegen von Eis auf andere Hautpartien des Körpers, gibt in Bezug auf die Abkühlung dem Bereiche der Gesichtshaut keine Sonderstellung. Der beim Eintauchen des Gesichtes erzielte Blutdruckeffekt scheint vielmehr im Zusammenhang mit dem Flüssigkeitsverschluß der Atemwege zu stehen und ein Begleitsymptom des von *Ebbecke* beschriebenen Schluckreflexes zu sein. Wahrscheinlich breiten sich die im Trigeminuskern einlaufenden Erregungen nicht nur auf das „Schluckzentrum“, sondern auch auf das Vasomotorenzentrum aus und verursachen in jenen Fällen, wo Blutdrucksteigerung beobachtet wird, im Sinne einer Irradiation eine Miterregung dieses Gebietes. Wesentlich ist die feste Koppelung zwischen Trigeminuskern und Herzhemmungszentrum, wenn das Gesicht in Wasser eingetaucht wird. In allen Fällen, auch dort wo Einflüsse auf die Höhe des Blutdruckes fehlen, ist dieser Effekt einer Herzverlangsamung deutlich. Dabei ist wesentlich, daß unabhängig von der Wassertemperatur, also sowohl bei kaltem als auch bei warmen Wasser, der Herzhemmungseffekt schließlich auftritt, auch dann, wenn wie beim Eintauchen in warmes Wasser, eine Herzbeschleunigung vorausgegangen ist. Die Herz-Vagus-Wirkung scheint für das Eintauchen des Gesichtes in Flüssigkeit, unabhängig von der Temperatur derselben, der gemeinsame und wesentliche Reflexerfolg zu sein. Vielleicht wird man daran zu denken haben, daß es sich hier um eine vorsorgliche reflektorische Schutzmaßnahme des Organismus insoferne handelt, als der Energieumsatz des Herzens durch seinen Sparnerv herabgesetzt wird, wenn infolge eines Flüssigkeitsverschlusses der Atemwege eine Einschränkung des respiratorischen Gaswechsels zu erwarten steht. Dem gleichzeitig so regelmäßig auftretenden Schluckreflex aber käme die Aufgabe zu, durch etwa einge-

drungenes Wasser verschlossene Atemwege wieder freizumachen. Unter solchem Gesichtspunkt betrachtet, lassen sich beide Reflexerfolge auf einen gemeinsamen Nenner bringen und beide Effekte wären Teilwirkungen jenes Korrelations-Mechanismus, der die Atmung und die Herz-Kreislauffähigkeit aufeinander abstimmt. Wenn auch im Falle unserer Versuche, bei Eintauchen des Gesichtes in Wasser, die Atmung weiterhin deshalb möglich war, weil durch ein Atemrohr der Luftwechsel vor sich gehen konnte, also im Sonderfall unserer Versuche solcher Atmungs-Kreislaufreflex eigentlich überflüssig war, so wird doch in den meisten Fällen beim Eintauchen des Gesichtes in Wasser ein Verschluß der Luftwege die Folge sein. In allen diesen Fällen scheint solcher Reflex aber sinnvoll, weil er den Herzstoffwechsel auf ein Minimum einstellt, wenn Schwierigkeiten für den Gasaustausch beginnen oder bevorstehen. Der seltene Fall, daß man durch ein Rohr atmend, das Gesicht unter Wasser taucht, ist im Mechanismus dieser Reflexauslösung scheinbar nicht vorgesehen und wie bei allen Reflexen, so wird auch hier ein Reflexerfolg hervorgerufen, der als Reaktion auf einen Umweltvorgang die größte Wahrscheinlichkeit hat, die Gleichgewichtslage zwischen Organismus und Umwelt wiederherzustellen und aufrechtzuerhalten, wenn diese durch eine Einwirkung aus der Umwelt, durch einen Reiz gestört worden war.

Zusammenfassung

Das Verhalten des arteriellen Blutdruckes beim Menschen wurde bei Einwirkung lokaler Kältereize auf verschiedene Stellen der Körperoberfläche untersucht unter Benützung des Verfahrens zur fortlaufenden Blutdruckaufschrift von R. Wagner. Von der Gesichtshaut aus konnten Änderungen in der Blutdruckkurve nur erzielt werden, wenn das Gesicht in Wasser getaucht wurde. Sowohl kaltes als auch warmes Wasser bringen Effekte hervor. Auflegen von Eis bringt weder vom Gesicht noch von anderen Stellen der Körperoberfläche Änderungen in der Blutdruckkurve hervor, solange nicht ein schmerzhafter Kältereiz entsteht. In Bezug auf die Abkühlung scheint der Gesichtshaut bei der Auslösung dieser Kreislaufreflexe keine Sonderstellung zuzukommen. Wesentlich für eine Reflexauslösung scheint nicht die Kälte, sondern das Eintauchen des Gesichtes in Flüssigkeit zu sein.

Das Verhalten des Blutdruckes beim Eintauchen des Gesichtes wird im Einzelnen beschrieben und es werden verschiedene Teileffekte des Gesamtreflexerfolges festgestellt. Der am regelmäßigsten auftretende Reflexerfolg ist eine Bradykardie.

Wahrscheinlich ist der Verschluß der Luftwege beim Eintauchen des Gesichtes in Wasser das auslösende Moment dieses Kreislaufreflexes. Es könnte sich hierbei um eine vorsorgliche reflektorische Schutzmaßnahme des Organismus insofern handeln, als der Energieumsatz des Herzens durch seinen Sparnerv herabgesetzt wird, wenn infolge eines Flüssigkeitsverschlusses der Atemwege eine Einschränkung des respiratorischen Gaswechsels zu erwarten steht. Zusammen mit dem hierbei auftretenden Schluckreflex nach Ebbecke, dem die Aufgabe zukommen kann, durch eingedrungenes Wasser verschlossene Atemwege wieder freizumachen, sind Bradykardie und Schluckeffekt als Teilwirkungen jenes Koordinations-Mechanismus zu verstehen, der Atem- und Kreislauffähigkeit aufeinander abstimmt.

Schrifttum

Ebbecke, U., Pflügers Arch. 246 (1943): 675; 247 (1943): 222, 240, 255 — König, F. H., Klin. Wschr. 22 (1943): 45 — Rein, H., Z. Biol. 89 (1929) 319; Erg. Physiol. 32 (1931): 28 — Wagner, R., Methodik und Ergebnisse fortlaufender Blutdruckschreibung am Menschen. Leipzig 1942 — Wohlmann, H., Diss. München 1944; Nasen- usw. Heilk. 49 (1944): 417

Aus dem Zoologischen Institut der Universität Heidelberg

Über die Grundlagen der „tonischen und phasischen Reaktionen“ der quergestreiften Skelettmuskeln der Wirbeltiere

(Eine Entgegnung)

Von Paul Krüger

Mit 1 Abbildung

Eingegangen: 26. Februar 1951

Eines der umstrittensten, aber auch wichtigsten Probleme der Physiologie ist die Frage nach dem Zusammenhang von Struktur und Funktion der Muskelfasern. Im Hinblick auf ihre Bedeutung für unsere Vorstellungen von den Lebensvorgängen (vergl. Riesser, 1949) wie im besonderen für pathologische Erscheinungen hat man histologische, reizphysiologische und chemische Methoden an isolierten oder denervierten Muskeln, an Muskeln in situ und an einzelnen Muskelfasern in Anwendung gebracht, um eine Lösung herbeizuführen. Eine Einigung über die Befunde konnte nicht erzielt werden.

Auf Grund eigener Untersuchungen und eines kritischen Studiums der umfangreichen Literatur sind wir zu dem Ergebnis gekommen, daß die beiden Leistungen der Muskeln: Bewegen und Halten beim quergestreiften Skelettmuskel der Wirbeltiere und des Menschen an charakteristisch verschiedene Muskelfasern, denen eine spezifische Innervation zugeordnet ist, gebunden sind.

Die phasische Reaktion — die tetanische Zuckung — ist ausschließlich Eigenschaft von Fasern, deren Querschnitt gleichmäßig über die Fläche verteilte „Fibrillen“ (Bündel von Myosinfibrillen) zeigt: „Fibrillenstruktur“. Demgegenüber kann die tonische Reaktion — die tonische Kontraktion, an die sich stets eine tonische Kontraktur anschließt — nur von Fasern ausgeführt werden, deren Querschnitt mit unregelmäßig gestalteten Gebilden (entweder mehr oder weniger abgerundete Polygone, so bei Sela-
chiern, Reptilien und Raubtieren, oder ineinander gefaltete Bänder, so bei Am-
phibien, Vögeln, Nagetieren, Affen und Mensch), in denen „Fibrillen“ nur bei günstigen Objekten zu beobachten sind, angefüllt ist: „Felderstruktur“ (Abb. 1).

Diese histologischen Befunde wurden an über 60 Tierarten und an mehreren hundert verschiedenen Muskeln, z. T. in sehr großer Zahl, erhoben.

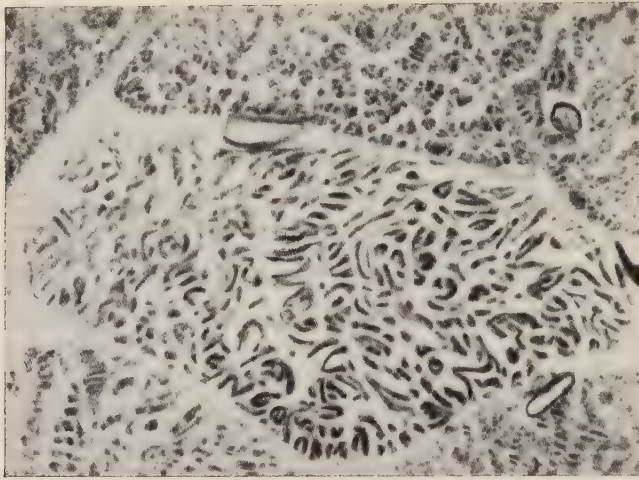


Abb. 1. *Rana esculenta*, *Palmaris*. Faser mit „Felderstruktur“. Oben: angeschnittene Faser mit sog. „Cohnheim'scher Felderung“ (Fixierungsartefakt). Links oben und rechts unten: angeschnittene Faser mit „Fibrillenstruktur“. Fixierung: Susa. 1240 x.

Die Verteilung der Muskelfaserarten auf verschiedene Muskeln steht stets im Zusammenhang mit der Aufgabe derselben im Körper. Es gibt Muskeln, einheitlich aus Fasern mit Fi.-Str. zusammengesetzt: rein tetanische Muskeln, wie andere, die ausschließlich Fasern mit Fe.-Str. enthalten (Vögel, Säugetiere): rein tonische Muskeln. In gemischten Muskeln finden sich beide Arten von Fasern in unterschiedlichen Mengen, wobei die Fasern mit Fe.-Str. entweder über die Fläche des Muskelquerschnitts zerstreut sind und sich über die ganze Länge des Muskels erstrecken, oder sie sind an bestimmten Stellen lokalisiert: in der gesamten Peripherie oder nur an einer Fläche des Muskels oder in enger begrenzten „Bündeln“ oder „Kappen“ [9, 13, 15 (1950 b), 17, 22, 23 (1929; 1950 b), 25, 26, 31, 36], (35).

Die Fasern mit Fi.-Str. bzw. mit Fe.-Str. sind chemisch durch höhere oder kleinere Werte für bestimmte Stoffe wie auch im Stoffumsatz und dem Reduktionsvermögen (tonisch > tetanisch) unterschieden. Die tonische Kontraktion ist durch sehr hohe Chronaxiewerte (bis zu 100-mal größer als die der tetanischen Zuckung) ausgezeichnet (2, 3, 4, 12). Die tonische Kontraktur — das Halten — beruht auf physikochemischen Vorgängen (Sol-Gel-Umwandlungen) im Sarkoplasma der Fasern mit Fe.-Str. und ist aktionsstromlos (3, 5, 7).

In gemischten Muskeln kann sowohl die tetanische wie auch die tonische Funktion selektiv beeinflusst und ausgeschaltet werden [25, 26, 23 (1950 b)], (11, 33, 34).

Die Fasern mit Fi.-Str. wie die aus ihnen einheitlich aufgebauten Muskeln werden ausschließlich von dickmarkhaltigen Nervenfasern

mit Endplatten („terminaisons en plaque“) versorgt, die Fasern mit Fe.-Str. wie die rein tonischen Muskeln (Vögel) besitzen ebenso nur feinkornhaltige Nervenfasern mit Endtrauben („t.en grappe“) [15 (1950 a), 23 (1950 d)].

Vor kurzem erschien in dieser Zeitschrift (103, 355, 1950) eine Arbeit von Brecht und Feneis, in der versucht wird, nachzuweisen, daß „ein einwandfreier Zusammenhang zwischen verschiedener Felderung und der Fähigkeit zu schnellen oder langsamen Kontraktionen nicht festzustellen (war)“.

Es sei gleich betont, daß „schnelle“ oder „langsame“ Kontraktionen keine funktionellen Gegensätze sind, und daß niemals von Unterschieden in der „Felderung“ als Grundlage bestimmter Muskelleistungen die Rede gewesen ist!

Gegen die Befunde und die von den Autoren gezogenen Schlüsse muß Stellung genommen werden. Es kann hier aber nur auf einige Punkte eingegangen werden.

1. Die Autoren gründen ihre Versuche auf 11 (!) „sehr sorgfältig histologisch aufgearbeitete“ Fasern vom *Anconaeus cap. scapularis* von *Rana temporaria* und belegen ihr Fixierungsergebnis mit 7 Mikrophotos, dazu einem Bild von 5 Faseranschnitten vom *Rectus abdominis*. Im Querschnitt eines in toto fixierten *Anconaeus cap. scap.* fanden sie „nur 3 Fasern mit fraglicher Felderstruktur, keine mit sicherer Felderstruktur“.

Fürlinger²⁵ zählte in der mittleren Region dieses Muskels 11 % Fasern mit Fe.-Str. Eine Nachprüfung ergab, daß sich „an der Muskelinnenfläche“ „ein bedeutendes Tonusbündel“ (Fürlinger) befindet, daß außerdem aber einzelne Fasern mit Fe.-Str. über die Seitenränder bis auf die Außenfläche des Muskels verteilt sind. Die Autoren haben also sicher — dafür sprechen ihre reizphysiologischen Ergebnisse — mit beiden Arten von Muskelfasern gearbeitet. Ob in unseren Präparaten eine „Felderstruktur durch Verklebung der einzelnen Myofibrillen infolge der Fixierung als Artefact vorgetäuscht“ ist, sei dem Urteil der Leser überlassen (Abb. 1).

Verwahrung muß ich aber einlegen gegen den Versuch der Autoren, unsere seit 1929²³ immer wieder erhobenen Befunde als nicht zutreffend hinzustellen, wenn sie der von ihnen aufgestellten Definition der Fi.-Str. bzw. Fe.-Str. nicht entsprechen! In keiner unserer Arbeiten wird der „Durchmesser der einzelnen Querschnittsareale“ als „Kriterium für Fibrillenstruktur“ („von weniger als 1 μ “) bzw. „für die Felderstruktur“ („von mehr als 1 μ “) bezeichnet!

2. Die Autoren zitieren von unseren Arbeiten nur die ältere von 1933²⁵ und die von Günther (Anat. Anz. 97, 175, 1950 a), obwohl unmittelbar vor dieser (S. 169—175) sich eine kurze programmatische Darstellung insbesondere über die spezifische Innervation beider Muskelfaserarten findet*. Ebenso sollte ihnen die am 15. 2. 50 ausgegebene Zusammenfassung in der „Ex-

* Im Literaturverzeichnis findet sich für die Arbeit Günther S. „169“ angegeben! Sie haben also die „Einleitung“ (S. 169) benutzt, aber nicht zitiert!

perientia“ [²³ (1950 b)] bekannt gewesen sein. In gleicher Weise vermißt man — neben einer ganzen Reihe wichtiger Arbeiten anderer Autoren — die in Heft 2 (S. 127), 103, Z. Biol. erschienene Arbeit über „Spannungsmessungen der Acetylcholin Kontraktion bei tetanischen und tonischen Skelettmuskeln der Anuren“ ²⁶. Man hätte, da die Autoren ja vor allem unsere Auffassung widerlegen wollen — mindestens einen Hinweis bei der Korrektur erwartet.

In diesen Arbeiten finden sich aber eine ganze Anzahl von auf eigenen Untersuchungen beruhenden und mit Ergebnissen anderer Autoren belegten Tatsachen und Schlußfolgerungen, zu denen die Autoren glauben kommen zu müssen.

3. Da die Autoren nicht über eigene Erfahrungen verfügen, sind ihre Betrachtungen über die Bedeutung der Innervation für die Auslösung der spezifischen Leistungen der beiden Muskelfaserarten ganz abwegig. Die Ausgestaltung der Endtrauben („terminaisons en grappe“ — nicht „grappes“*) führt ihre Theorie von einen „gezieltem Reiz an der Endplatte und diffusem Reiz an der Gesamtoberfläche der Faser“ ** ad absurdum. Die flächige Ausdehnung der „tetanischen“ Endigung ist bei Anuren kaum kleiner als die der „tonischen“ Endigung, bei Vögeln und Säugetieren aber beträchtlich größer! (Vergl. ¹⁶, Abb. 18, 19 und 21; ²³ (1950 d), Abb. 6—8).

Die Angabe der Autoren, *Günther* hätte „die Existenz einer doppelten Versorgung des Muskels durch dicke und dünne Nervenfasern mit verschiedenen Endformationen erneut bestätigt“, ist falsch. *Günther* hat als Erster nachgewiesen, daß Muskeln, die ausschließlich aus Fasern mit Fi.-Str. bestehen und reizphysiologisch wie chemisch als rein tetanische Muskeln charakterisiert sind (Sartorius und nichttonischer Teil des Ileo-fibularis von *Rana*), nur von „dicken, markhaltigen Nervenfasern mit entsprechenden Endigungen“ („typische“ motorische Nervenendigungen“) versorgt werden, daß demgegenüber im „Tonusbündel“ des Ileo-fibularis — in dem beide Muskelfaserarten vorkommen! — sich neben ihnen „feine Faserbündel“ finden, deren Endigungen abweichen von den „gewöhnlichen“ motorischen Nervenendigungen.

4. Die Ungültigkeit des „Alles- oder Nichts“-Gesetzes bezieht sich — ganz unabhängig von der Reizart und ob direkt oder indirekt — nur auf die Fasern mit Fe.-Str. *Gasser* ¹⁴ war schon 1930 zu dem Schluß gekommen, daß dieses Gesetz nicht für die ACh-Kontraktur gilt.

Wir haben 1933 ²⁵ festgestellt, daß „das Acetylcholin nicht spezifisch für die Tonussubstrate in den Tonusfasern ist, sondern auch seine Wirkung auf die Tetanusfasern . . . ausübt.“

Bei beiden Faserarten ruft der an die Faser direkt oder indirekt gebrachte Reiz zunächst eine Kontraktion der Fibrillen hervor, der in den Fasern mit Fe.-Str. gleichzeitig oder unmittelbar danach eine Sol-Gel-Umwandlung des

* *Tiegel* („*Tiegelsche Kontraktur*“) wird stets „*Tigel*“ gedruckt!

** Vergl. *Rießer* ³², S. 70!

spezifischen Sarkoplasmas der „Felder“ folgt, vielleicht auf Grund von „Ionenverschiebungen“ (vergl. ²⁵, S. 783). (Die Fasern mit Fe.-Str. sind durch einen höheren Gehalt an Na, K, Ca und Cl, aber einen geringeren an Mg vor den Fasern mit Fi.-Str. ausgezeichnet; vergl. ¹⁰.) Die Autoren beweisen diese Trennung der beiden Vorgänge sehr schön, indem sie an einer einzelnen Faser mit zweifellos Fe.-Str. durch Curare die tonische Kontraktion und Kontraktur ausschalten und nach Auswaschen wieder herstellen.

5. Die chemischen Unterschiede zwischen den beiden Faserarten lassen sich nicht mit den Eigenschaften „dick“ und „dünn“ erklären. Im rein tetanischen Sartorius — wie auch unter den Fasern mit Fe.-Str. anderer Muskeln [vergl. ²⁷, ²⁸, ²³ (1950 b)] — finden sich Fasern sehr unterschiedlichem Durchmessers. Das hat nichts mit einer verschiedenen funktionellen Differenzierung zu tun!

6. Die längere Dauer der ACh-Kontraktur eines „Ganzmuskels“ gegenüber der einer isolierten Faser ist selbstverständlich. Über den Einfluß der Sehnen und des interfibrillären Bindegewebes auf die Dauer der Kontraktion eines Muskels vergl. ²¹ (1950 a).

7. Zu den Diffusionsversuchen sei nur bemerkt, daß die Fasern mit Fe.-Str. in den betreffenden Anurenmuskeln sich stets in der Peripherie oder in peripher gelagerten „Bündeln“ befinden. Sie unterliegen also zuerst der Wirkung des ACh! [Vergl. Versuch von Langley ³⁰ mit Nikotin am Rectus abdominis des Frosches.] Damit verliert die Hypothese der Autoren „über das Verhalten von „phasischen“ und „tonischen“ Muskeln gegenüber ACh im Eintauchversuch die Grundlage. Alles andere ist Phantasie.

Brown, Dale und Feldberg ⁶, ⁷ haben mit dem Gastrocnemius der Katze gearbeitet, also einem Muskel, der ausschließlich Fasern mit Fi.-Str.* enthält. Diese sprechen auf einen Nervenreiz wie auf intraarteriell injiziertes ACh stets mit einer Zuckung an, deren Spannungen keine Unterschiede zeigen. Heß und v. Neergaard ¹⁹ verwendeten ganze Hinterschenkel von Fröschen, in denen die Fasern mit Fi.-Str. an Zahl die mit Fe.-Str. ganz außerordentlich übertreffen. Der „rasche Kontraktionsverlauf“ „auch bei naharterieller ACh-Injektion“ ist darauf zurückzuführen.

Diese Versuche können also nicht gegen die Versuche am „Ganzmuskel“ mit dem „Eintauchverfahren“ gewertet werden. Das Eintauchen einer Muskelfaser in ACh ist ebenso „unphysiologisch“! Physiologisch in diesem Sinn sind nur die Versuche von Buchthal und Lindhard ⁸ (Aufbringen von sehr kleinen Konzentrationen von ACh — Schwelle 5×10^{-6} μg — unmittelbar auf die Endplatte) oder die von Kuffler c. s. ²⁷ (Reizung der zugeordneten

* Hill (²¹, 1950 b) macht besonders auf Unterschiede im zeitlichen Ablauf der Zuckung des Sartorius von Frosch und Kröte — beide einheitlich aus Fasern mit Fi.-Str. aufgebaut — aufmerksam. Förlinger ²⁵ hat gefunden, daß die Zahl der Fasern mit Fe.-Str. im Gastrocnemius der Kröte größer ist als in dem des Frosches.

Nervenfaser, wobei „non propagated contractions“ nur an einzelnen Fasern von solchen Muskeln erzielt wurden, die nach unseren histologischen Untersuchungen Fasern mit Fe.-Str. enthalten, vor allem mit dem Semitendinosus und Ileoibularis **. „The sartorius and adductor longus were always negative.“)

Es fehlen in der Arbeit von *Brecht* und *Feneis* alle Angaben über solche rein tetanischen Muskeln oder Muskelteile!

Beim „Löschphänomen“, das nur an gemischten Muskeln — *Heß* und *v. Neergaard* ^{19, 20} am Gastrocnemius des Frosches! — nachzuweisen ist, handelt es sich um eine rein mechanische Angelegenheit, ein vorübergehendes „Durchreißen“ der Kontraktur der tonischen Fasern durch die Zuckung der an Masse weit überwiegenden Fasern mit Fi.-Str. Nach dem Abklingen der raschen Zuckung wirkt sich die Zähigkeit der „Felder“-Gele wieder aus.

8. Von uns ist nie „als wesentlich herausgestellt worden, daß die „tonischen Fasern“ in ihren Eigenschaften den glatten Muskeln ähneln.“ Das sind Meinungen, wie sie besonders von *Riesser* geäußert worden sind. Sie sind gänzlich unhaltbar. [Vergl. ²³ (1950 e.)] Von uns sind auch nicht „aus der geringen Spannung der ACh-Kontraktur des Ganzmuskels im Eintauchversuch irgendwelche Beweise für ein besonderes „Tonussubstrat“, auf das ACh einwirke“, hergeleitet worden. Die von den Autoren nicht zitierte Arbeit *Z. Biol.* 103, 127 ²⁶ geht von ganz anderen Überlegungen aus. Auch ist von uns die *Bottazzi*'sche Sarkoplasmatheorie im Sinne der Autoren: „Danach wäre das „tonische Substrat“ allen Fasern gemeinsam, während das „schnelle Substrat“ (Fibrillen) nicht allen Fasern zugehören würde“, nicht als Grundlage verwendet worden.

9. Der Gegenbeweis der Autoren gegen unsere Befunde und Auffassung muß nach Form und Inhalt abgelehnt werden.

** Vergl. *Kuffler*, 1949 ²⁹: „Tension du muscle en fonction de la durée d'immersion des portions „lente“ et „rapide“ de l'iléofibulaire dans des solutions contenant du KCl et de l'ACh . . .“ „Le couturier entier donne une courbe analogue à celle de la portion „rapide“ . . .“

Schrifttum

- 1 *Brecht*, K. u. *H. Feneis*, *Z. Biol.* 103, 355 (1950) — 2 *Bouman*, H. D., *Arch. néerl. Physiol.* 12, 403 (1927) — 3 *Bourguignon*, G., *R. Humbert*, *M. Polonooski* u. *J. Verne*, *C. r. Soc. Biol.* 141, 551 (1947) — 4 *Bremer*, F., *J. Physiol.* 76, 65 (1932) — 5 *Bremer*, F., *V. Bonnet* u. *J. Moldaver*, *Arch. intern. Physiol.* 52, 215 (1942) — 6 *Brown*, G. L., *H. H. Dale* u. *W. Feldberg*, *J. Physiol.* 87, 394 (1936) — 7 *Brown*, G. L., *J. Physiol.* 89, 438 (1937) — 8 *Buchthal*, F. u. *J. Lindhard*, *Acta physiol. scand.* 4, 136 (1942) — 9 *Danzinger*, F., *Z. Zellforsch.* 25, 316 (1936) — 10 *Dean*, R. B., *J. biol. Chem.* 137, 113 (1941) — 11 *Emmelin*, N., *Skand. Arch. Physiol.* 83, 69 (1940) — 12 *Frédéric*, H., *Physiol. Rev.* 8, 501 (1928) — 13 *Fürlinger*, F., *Zool. Anz.* 90, 325 (1930) — 14 *Gasser*, H. S., *Physiol. Rev.* 10, 35 (1930) — 15 *Günther*, P. Gg., *Anat. Anz.* 97, 175 (1950 a); *Z. Naturforsch.* 5 b, 386 (1950 b) — 16 *Hägquist*, G., *Ann.*

med. exp. et biol. Fenn. **26**, 1 (1948) — 17 *Hamacher, G.*, Zool. Anz. **108**, 155 (1934) — 18 *Heidermanns, C.*, Zool. Jahrb. allg. Zool. u. Physiol. **43**, 223 (1927) — 19 *Heß, W. R. u. K. v. Neergaard*, Pflügers Arch. **205**, 506 (1924) — 20 *Heß, W. R.*, Pflügers Arch. **217**, 511 (1927) — 21 *Hill, A. V.*, Proc. roy. Soc. London B **137**, 268 u. 273 (1950 a u. b) — 22 *Köhler, H.*, Z. Zellforsch. **28**, 597 (1938) — 23 *Krüger, P.*, Biol. Zbl. **49**, 616 (1929); Anat. Anz. **97**, 169 (1950 a); Experientia **6**, 75 (1950 b); Z. Naturforsch. **5 b**, 218 (1950 c); Neue Erg. u. Fortschr. d. Zool. (Klatt-Festschr.), 445 (1950 d); Z. Naturforsch. **5 b**, 351 (1950 e); Klin. Wschr. **29**, 68 (1951); Biol. gen. Wien (im Druck, 1951) — 24 *Krüger, P. u. F. Förlinger*, Ak. Anz. Akad. Wiss. Wien Nr. 17, 1 (1931) — 25 *Krüger, P., F. Duspiva u. F. Förlinger*, Pflügers Arch. **231**, 750 (1933) — 26 *Krüger, P. u. H. Hanisch*, Z. Biol. **103**, 127 (1950) — 27 *Kuffler, St. W. u. R. W. Gerard*, J. Neurophysiol. **10**, 383 (1947 a) — 28 *Kuffler, St. W., Y. Laporte u. R. E. Ransmeier*, J. Neurophysiol. **10**, 395 (1947 b) — 29 *Kuffler, St. W.*, Arch. Sc. physiol. **1949**, III, 613 (1950) — 30 *Langley, J. N.*, J. Physiol. **47**, 159 (1913/14) — 31 *Nel, J. Th.*, Verh. naturh.-med. Ver. Heidelberg, N.F. **18**, 223 (1940) — 32 *Riesser, O.*, Muskelpharmakologie und ihre Anwendung in der Therapie der Muskelkrankheiten, Bern, Hans Huber 1949 — 33 *Scheiner, H.*, C. r. Acad. Sci. Paris **226**, 430 (1948) — 34 *Scheinfinkel, N.*, Helv. Physiol. et Pharm. Acta **2**, C, 19 und 50 (1944) — 35 *Stendell, W.*, Zool. Jahrb. Anat. **65**, 63 (1938) — 36 *Thiel, H.*, Z. Zellforsch. **30**, 67 (1939)

*Aus dem Institut für theoretische und physikalische Chemie
der Universität Graz*

(Direktor: Prof. Dr. O. Kratky)

UV-spektrographische Studien über die Bildung eines Faserproteins

(Fibrinogen \rightarrow Fibrin)

Von E. Schauenstein, M. Hohenegger und M. Walzel

Mit 3 Abbildungen

1. Mitteilung

Eingegangen am 20. Februar 1951

In der vorliegenden Arbeit soll die Entstehung eines typischen Faser-Eiweißkörpers UV-absorptionsspektrographisch untersucht werden, um damit eine der Grundlagen zu gewinnen, die für das Verständnis der Struktur des später noch zu untersuchenden Hyalins Voraussetzung sind. Wenn auch im nicht-kollagenen Anteil des Hyalins sich das Fibrin nur in geringem Ausmaße vorfindet, so wurde für diese Modelluntersuchungen dennoch das System Fibrinogen \rightarrow Fibrin gewählt, weil es die besten Möglichkeiten für die exakte Untersuchung der Faserbildung bietet, welcher Vorgang auch beim Hyalin eine ganz entscheidende Rolle spielt.

Einführung und Problemstellung

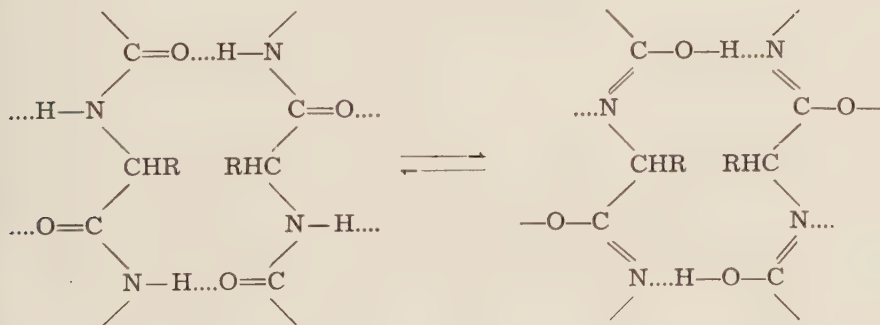
Die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin muß als eine Polymerisation aufgefaßt werden, wobei aber keine Denaturierung des Fibrinogens stattfindet. Dies konnte auf röntgenographischem Wege festgestellt werden; denn die Diagramme von Fibrinogen und Fibrin sind sehr ähnlich¹. Es tritt also keine tiefgreifende Änderung des Fibrinogen-Moleküls ein, was auch dadurch bestätigt wird, daß die Produkte partieller Verdauung von Fibrinogen und Fibrin in bezug auf Löslichkeit, elektrophoretische Eigenschaften und Sedimentationskonstanten identisch erscheinen².

Bevor wir auf den Mechanismus der Polymerisation eingehen, sei eine kurze Beschreibung des Monomeren gegeben, wobei das Monomere selbst

ein hochmolekularer Eiweißkörper ist. Es ist kein typisches globulares Protein, es ist eher ein Mittelding zwischen globularer und faseriger Form. Das Molekulargewicht ist zwischen 300 000 und 500 000 gelegen, der Teilchendurchmesser beträgt 35 Å, die Länge 700 Å³. Trotz des Axialverhältnisses 1 : 20 zeigt das Protein in chemischer Hinsicht nicht die Eigenschaften eines Faser-Eiweißkörpers. Diese Eigenschaften zeigt erst das Fibrin, welches z. B. Gele und elastische, dehnbare Filme bildet, die in Wasser unlöslich sind.

Versuch einer kurzen Zusammenfassung der Fibrinbildung

Wir unterscheiden zwei Stufen: Einerseits die longitudinale Aneinanderreihung der Fibrinogenpartikel, wobei im Durchschnitt 10—14 monomere Einheiten (Fibrinogenmoleküle) sich aneinanderhängen, und andererseits die laterale Aggregation der Teilchen, wobei über die zeitliche Aueinanderfolge beider Vorgänge nichts gesagt werden kann⁴. Nach den bisher bei Faserproteinen vorliegenden UV-spektrographischen Befunden⁵ muß man erwarten, daß sich nur der zweite Vorgang im Absorptionsspektrum sichtbar auswirken wird. Bei seitlicher Annäherung von Polypeptidketten kommt es nämlich zur Ausbildung von mehr oder minder ausgedehnten Systemen sogenannter Wasserstoffbrücken zwischen den Peptidgruppen. Nach den theoretischen Vorstellungen von K. Wirtz stellt aber ein solcherart gebildetes System die Voraussetzung für eine Enolisierung der Peptidgruppen dar, wie sie auch von Schauenstein experimentell gefunden werden konnte⁵.



Das Kennzeichnende am geschilderten Vorgang ist die Entstehung von C = N-Chromophoren, die im Gebiet zwischen 2500 mm⁻¹ (ν') und 4000 ν' charakteristisch absorbieren. Wenn also bei der Bildung von Fibrin außer der longitudinalen Verknüpfung des Monomeren noch eine laterale Verkettenung durch Wasserstoffbrücken erfolgt, so muß man erwarten, daß im Absorptionsspektrum die schon bei anderen Faserproteinen, nämlich Actom-

yosin, Seidenfibroin und Sehnenkollagen, beobachtete charakteristische C = N-Absorption deutlich in Erscheinung tritt und sich dem ursprünglich schon vorhandenen Fibrinogen-Spektrum überlagern wird. Damit ist aber nicht nur die Möglichkeit einer qualitativen Erkennung, sondern auch einer quantitativen Verfolgung der seitlichen Aggregation der Eiweißmoleküle gegeben. Es findet sich auch in der Literatur die Vermutung, daß sich bei der Fibrinbildung die S-H-Gruppen des Cysteins in S-S-Gruppen umwandeln⁶; doch liegen darüber noch keine eindeutigen Ergebnisse vor.

Meßergebnisse

Betrachten wir zunächst das Absorptionsspektrum einer klaren Fibrinogenlösung, wie es von Csokán und Laki gemessen wurde⁷; siehe Abb. 1 Kurve 1. Das Maximum bei 3550 ν' gehört den aromatischen Aminosäuren

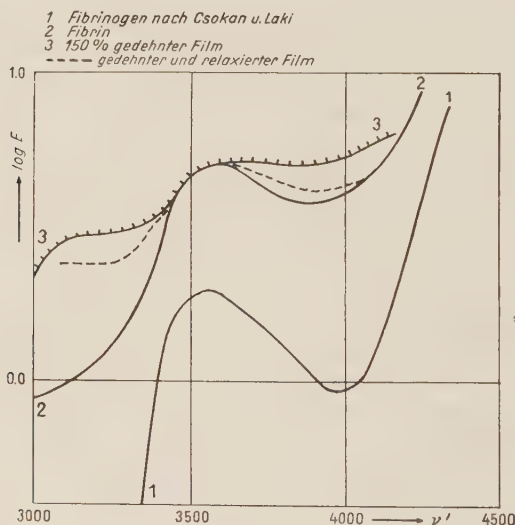


Abb. 1

Tyrosin und Tryptophan an, die somit die dominierende Absorption in diesem Gebiet des UV ausmachen. Zum Vergleich sei auf die Kurven der Abbildung 2 verwiesen, die das Spektrum einer Tyrosin und Tryptophan im entsprechenden Verhältnis enthaltenden Modellösung bei verschiedenen pH-Werten darstellt. Die strichlierte Kurve trägt dem zu erwartenden Einfluß der Peptidbindung auf das Aminosäure-Spektrum Rechnung und man entnimmt nun der Kurve pH 6,3 und jener strichlierten in Abb. 2, daß im Fibrinogen im wesentlichen nur die normalen peptidgebundenen aromati-

schen Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan absorbieren, das heißt, daß von einer nennenswerten zusätzlichen Absorption nicht die Rede sein kann.

Führt man nun das Fibrinogen durch Zusatz von Thrombin in Fibrin über und stellt einen Film her, so zeigt dieser, in Wasser gequollen, die in Abb. 1 mit 2 bezifferte Kurve. Man ersieht daraus, daß beim Übergang von Fibrinogen in Fibrin eine deutlich merkbare Erhöhung der Gesamtabsorption, vor allem im Gebiete von $4000 \nu'$ zu beobachten ist. Die Kurven der Abb. 2 zeigen sofort, daß dieser Effekt mit einer Zunahme der pheno-

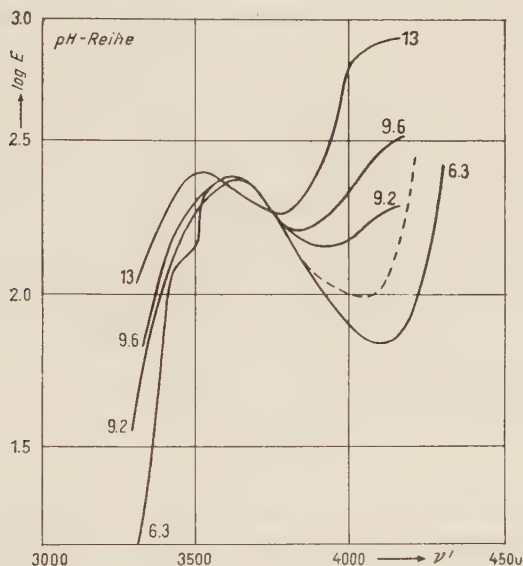


Abb. 1

lischen Dissoziation der Tyrosylreste wohl nichts zu tun hat, denn eine solche Zunahme würde nicht nur das Minimum auffüllen, sondern auch insbesondere den kurzwelligen ansteigenden Ast stark nach längeren Wellen verschieben. In Übereinstimmung mit den vorher zitierten Arbeiten (Actomyosin, Seidenfibroin usw.) können wir auch in diesem Falle sagen, daß sich der

Übergang in die Faserform in einer zusätzlichen, den $C = N$ -Doppelbindungen der enolisierten Peptidgruppen zukommenden, Absorption äußert. Diesem Effekt liegt, wie sich aus dem einleitend Gesagten zwanglos ergibt, die Ausbildung zwischenmolekularer Wasserstoffbrücken zugrunde.

Es lag nun nahe, zu untersuchen, wie sich das Spektrum bei einer weiteren Annäherung der langen Peptidketten verändern würde, wie sie beispielsweise bei einer Orientierung durch Dehnung auftritt. Kurve 3 in Abs. 1 zeigt das Spektrum eines in Phosphatpuffer pHq um 150 % gedehnten Filmes.

Wir finden eine weitere beträchtliche Erhöhung der Absorption nicht nur im Gebiet von $4000 \nu'$, sondern nunmehr auch im langwelligeren Absorptionsgebiet bei $3000 \nu'$ und längeren Wellen. Diese Bande findet sich sowohl im Actomyosin als auch im Seidenfibroin und im Sehnenkollagen und konnte auf Grund ihrer pH-Abhängigkeit einerseits und der Resultate des fermentativen Abbaues andererseits mit Sicherheit den enolisierten Peptidgruppen zugeschrieben werden. Hier soll noch erwähnt werden, daß durch Nachlassen der Dehnung diese Absorptionszunahme wieder weitgehend verschwindet (strichlierte Kurve in Abb. 1).

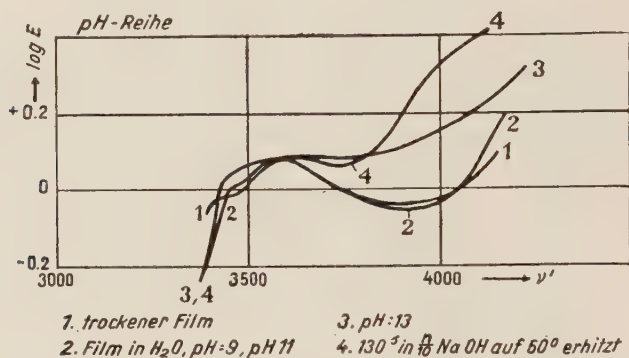


Abb. 3

Die bisherigen Ausführungen zeigen somit, daß im Spektrum von Faserproteinen außer der Eigenabsorption der chromophoren Aminosäuren noch ein weiteres — und von dieser Absorption weitgehend unabhängiges — Absorptionsinkrement auftritt, das aller Wahrscheinlichkeit nach den enolisierten Peptidgruppen zukommt und als quantitatives Maß für die Erkennung der zwischenmolekularen Vernetzung durch Wasserstoffbrücken angesehen werden darf. Diese zusätzliche Absorption kann bei ausgedehnter zwischenmolekularer Vernetzung ein solches Maß annehmen, daß das resultierende Spektrum die Anwesenheit der sonst charakteristischen Bande der aromatischen Aminosäuren stark überdeckt, wie es Kurve 3 der Abb. 1 besonders deutlich zeigt. Es ist sehr unwahrscheinlich, daß an diesen Effekten die phenolische Dissoziation der Tyrosylreste nennenswerten Anteil hat. In diesem Falle müßte nämlich, wie Kurve 3 Abb. 3 deutlich zeigt, das Absorptionsmaximum bereits merklich bathochrom verschoben sein, was jedoch nicht beobachtet wurde.

Das Keto-Enol-Gleichgewicht der enolisierungsfähigen Peptid-Gruppen ist pH-abhängig, wie in früheren Untersuchungen gezeigt werden konnte⁸. Nun ist es auch interessant, etwas über den phenolischen Dissoziationszustand der Tyrosylreste im Fibrin und deren Dissoziierbarkeit zu erfahren.

Zu diesem Zwecke wurden Filme in Lösungen von verschiedenem pH gebracht und ihre Absorptionskurven aufgenommen. Es hat sich dabei gezeigt, daß bis pH 11 die Dissoziierfähigkeit der Tyrosylreste praktisch völlig blockiert ist. Es ist dies ein pH-Wert, bei dem das freie Tyrosin, wie auch die Kurven der Abb. 2 zeigen, bereits zu 90 % in die Phenolatform übergegangen ist. Bei pH 13 beobachten wir eine erst geringfügige Änderung des Spektrums; eine um Vieles weitergehende Dissoziation kann nur dann erzielt werden, wenn man die Temperatur als weitere Variable in Betracht zieht. Siehe Abb. 3 Kurve 4.

Daraus wird der Schluß abgeleitet, daß im normalen Fibrinmolekül die phenolischen Hydroxylgruppen einer elektrolytischen Dissoziation nicht fähig sind. Es liegt nahe, den Einfluß der Temperaturerhöhung auf die Dissoziationsfähigkeit dieser Gruppen in Anlehnung an spektrographische und röntgenographische Befunde am Seidenfibroin so zu deuten⁹, daß bei normaler Temperatur die Peptidketten so dicht gepackt sind — wobei die phenolischen -OH-Gruppen sich als Partner von H-Brücken betätigen können —, daß das Alkali nicht eindringen kann. Das heiße Alkali hingegen dürfte nach dieser Annahme eine Aufweitung des Gitters bewirken, wodurch die phenolischen -OH-Gruppen angreifbar werden.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

Experimentelles

Darstellung der Fibrinfilme: 10 cm³ Blut werden in 1 cm³ 5%iger Na-Zitratlösung aufgefangen. Die Erythrozyten werden zuerst 20 Minuten lang bei einer Tourenzahl von 1000 Umdrehungen/min. abzentrifugiert, dann wird das überstehende Plasma abgehebert und dieses bei 3500 Touren/min. eine Stunde lang zentrifugiert. Die klare, meist schwach gelbliche Lösung wird abgegossen. Nach eintägigem Stehen im Eisschrank wird eine etwa entstandene Trübung neuerlich abzentrifugiert und nun ist die vollkommen klare Lösung bereit für die Filmdarstellung.

Eine Spatelspitze (etwa 0,1 mg) reines Thrombin wird in ungefähr 5 cm³ Wasser gelöst und je ein Tropfen davon zu 0,1—0,2 cm³ Plasma gegeben, welches sich auf einer Plexiglasplatte befindet. Man rührt mit einem Glasstab sofort um und läßt die Mischung ungefähr eine Stunde lang stehen. In dieser Zeit gerinnt das Fibrinogen völlig. Hernach kommt die Platte mit den Fibringelen einen Tag lang in 0,3 %ige NaCl-Lösung und dann einen Tag in reines Wasser. Am dritten Tag wird sie in einen Vakuumexsiccator gebracht, um die Gele zu trocknen und so die Filme herzustellen. Hierbei entstehen Filme mit einer Dicke von 6—10 μ , die den Anforderungen der UV-Absorptionsmessungen entsprechen.

Anmerkungen: Alle Kurven sind nicht tyndallkorrigiert, da infolge der sehr schwachen Lichtstreuung keine meßbare Beeinflussung der konsumptiven Lichtabsorption festgestellt wurde.

Für alle diese Untersuchungen wurde Menschenblut als Ausgangsmaterial zur Filmdarstellung verwendet.

$\log E$ ist immer auf dieselbe Schichtdicke bezogen.

Wir erlauben uns nun, der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung und Bekämpfung der Krebserkrankheit für großzügige finanzielle Unterstützung unseren aufrichtigsten Dank zum Ausdruck zu bringen. Wir danken ferner Herrn Prof. Dr. O. Kratky für anregende Diskussionen und tatkräftige Unterstützung unserer Arbeiten.

Schrifttum

- 1 Bailey, K., W. T. Astbury u. K. M. Rudall, *Nature*, **151** (1943): 716 — 2 Seegers, W. H., M. Nieft, J. M. Vandenbelt, *Arch. Biochem.* **7** (1945): 15; Holmberg, C. G., *Ark. Kemi Mineral, Geol.* **17 A**, 1944, 28; Kegeles, G., W. H. Seegers u. J. W. Williams, Unveröffentlichte Experimente — 3 Oncley, J. L., G. Scatchard u. A. Brown, *J. Phys. a. Colloid Chem.*, im Druck (1947); Edsall, J. T., J. F. Forster u. H. Scheinberg, in Vorbereitung; Cohn, E. J., J. L. Oncley, L. E. Strong, W. H. Hughes jr. u. S. H. Armstrong jr., *J. clin. Invest.* **23** (1944): 417 — 4 Hall, C. E., *J. biol. Chem.* **79** (1949): 857 — 5 Schauenstein, E., *Mh. Chem.* **80** (1949): 821 — 6 Baumberger, J. P., *Amer. J. Physiol.*, **133** (1941): 206; Lyons, R. N., *Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci.* **23** (1945): 131 — 7 Csokán, P. u. K. Laki, *Z. phys. Chem.* **190 a** (1942): 278 — 8 Schauenstein, E. u. D. Stanke, *Die makromolekulare Chemie* **5**, 1951, 3; Kratky, O. u. E. Schauenstein, *Z. Naturforschg.* **5 b** (1950): 281 — 9 Kratky, O. u. E. Schauenstein, bisher unveröffentlichte Messungen

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Heidelberg

(Direktor: Prof. Dr. H. Schaefer)

Ein einfaches Dehnungsmeßstreifen-Dynamometer

Von Herbert Hensel

Mit 5 Abbildungen

Eingegangen am 9. April 1951

Die sehr elegante und exakte Messung von mechanischen Kräften und Spannungen mittels der modernen Dehnungsmeßstreifen („strain gauges“), die sich in der Technik steigender Beliebtheit erfreut, hat in der Physiologie noch wenig Anwendung gefunden. Im folgenden soll ein einfaches Dynamometer zur fortlaufenden Registrierung schnell veränderlicher Kräfte beschrieben werden, das nach diesem Prinzip arbeitet. Das Dynamometer, dessen spezielle Ausführung zur fortlaufenden Kraftregistrierung an den Handgriffen eines sägeähnlichen Gerätes vorgesehen ist, kann anderen Zwecken entsprechend in der verschiedensten Weise abgewandelt werden.

Beim Prinzip des Widerstands-Dehnungsmeßstreifens wird die elektrische Widerstandsänderung eines Drahtes ausgenutzt, der in Längsrichtung gedehnt bzw. gestaucht wird. Der Dehnungsmeßstreifen ist ein kleiner Papierstreifen mit hin- und hergewickelter dünnen Widerstandsdraht, der mittels eines Spezialleims auf das Prüfobjekt aufgeklebt wird und dadurch dessen Längenänderungen völlig getreu folgt. Klebt man den Dehnungsmeßstreifen auf einen geeigneten elastischen Körper, so erhält man einen sehr genauen Kraftmesser mit elektrischer Registrierung. Hierbei ist die exakte Umwandlung mechanischer Kräfte in elektrische Größen wesentlich einfacher als bei allen bisher beschriebenen Methoden. Alle besonderen Zusatzeinrichtungen (z. B. Photoelement mit Beleuchtungseinrichtung, Wismutspirale mit Magnet, Kondensatormembran oder Piezokristall mit Verstärker usw. fallen weg). Da der Streifen selbst praktisch trägheitslos ist, hängt die registrierbare Höchsfrequenz nur von den Eigenschaften des kraftaufnehmenden Körpers und von der Eigenfrequenz des elektrischen Registriergerätes ab. Bei Verwendung von Konstantan als Widerstandsdraht ist die Widerstandsänderung in weiten Bereichen linear proportional zur Längenänderung. Weiteres über Theorie und Praxis der Dehnungsmeßstreifen siehe bei *Philips*¹.

Die von uns verwendeten Dynamometer sollten bei denkbar einfacher Konstruktion eine ausreichende Empfindlichkeit und konstante Null-Lage besitzen, symmetrisch sowohl auf Druck als auch auf Zug ansprechen und

die getreue Registrierung veränderlicher Kräfte bis zur Frequenz Null ohne jede Verstärkeranordnung ermöglichen.

Abb. 1 zeigt das Prinzip der Anordnung. Zur Aufnahme der Kräfte dient eine einseitig fixierte Blattfeder, deren Biegung durch 4 Dehnungsmeßstreifen gemessen wird, die paarweise auf beiden Seiten der Feder aufgeklebt sind. Die Pfeile bezeichnen die möglichen Richtungen der am freien Federende angreifenden Kräfte. Die Kraft *A* ist die zu messende Kraft.

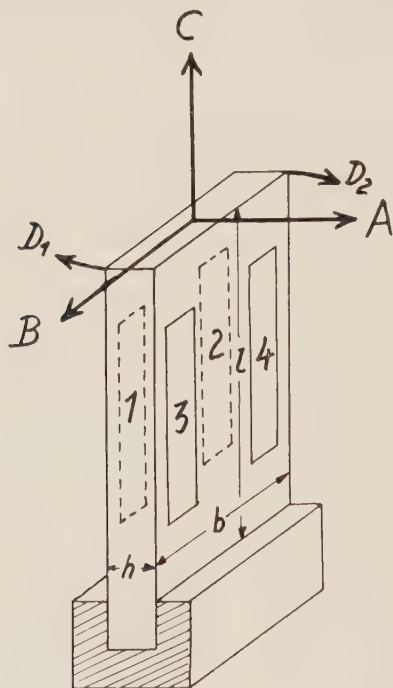


Abb. 1. Eingespannte Blattfeder mit aufgeklebten Dehnungsmeßstreifen 1, 2, 3, 4. Am freien Ende der Feder sind die möglichen Richtungen der angreifenden Kräfte bezeichnet. *A* normale Biegung in Meßrichtung. *B* Biegung senkrecht zur Meßrichtung. *C* Dehnung in Längsrichtung. *D*_{1, 2} Torsion um die Längsachse. Jede Kraft-richtung ist durch ihre Gegenrichtung zu ergänzen.

Für die Biegung einer eingespannten Feder nach Abb. 1 in Richtung der Kraft *A* gilt innerhalb der Elastizitätsgrenze

$$f = \frac{4 P l^3}{E b h^3}$$

f [cm] Biegung. *P* [kg] Kraft. *l* [cm] Länge. *b* [cm] Breite. *h* [cm] Dicke. *E* [kg.cm⁻²] Elastizitätsmodul. Die Biegung ist c.p. umgekehrt proportional zur 3. Potenz der Federdicke, sodaß durch relativ geringfügige Änderung der Dicke eine weitestgehende Variation der Federempfindlichkeit erzielt werden kann. Die Verbiegung der Feder soll möglichst klein gehalten werden; eine ausreichende Längenänderung der Dehnungsmeßstreifen kann man dabei durch möglichst große Dicke der Feder erreichen. Um das Dynamometer dadurch für unsere Zwecke nicht zu unempfindlich zu machen, wurde als Federmaterial Duraluminium mit niedrigem Elastizitätsmodul ($E = 0,57 \cdot 10^6$) verwendet (Stahl $E \approx 2,1 \cdot 10^6$).

Die 4 Dehnungsmeßstreifen sind entsprechend Abb. 2 (links) als Zweige einer Wheatstoneschen Brücke geschaltet. In der Brücke liegt das Registrier-

instrument. Mittels eines Gleitdraht-Potentiometers von ca. $10\ \Omega$ wird die Brücke bei entspannter Feder auf Null abgeglichen. Die besondere Anordnung der 4 Dehnungsmeßstreifen auf der Feder nach Abb. 1 und die Brückenschaltung bietet eine Reihe wesentlicher Vorteile, wie sie die meines Wissens in der Physiologie bisher verwendeten Dehnungsmeßanordnungen nicht besitzen:

1. Alle Streifen sind „aktiv“ an der Kraftmessung beteiligt, wodurch die Empfindlichkeit gegenüber der gewöhnlichen Anordnung mit aktiven und Vergleichsmeßstreifen verdoppelt wird.
2. Druck- und Zugwirkungen werden streng symmetrisch registriert.
3. Durch die symmetrische Streifenanordnung werden auch Einflüsse der Raumtemperatur und der Stromwärme genau kompensiert.

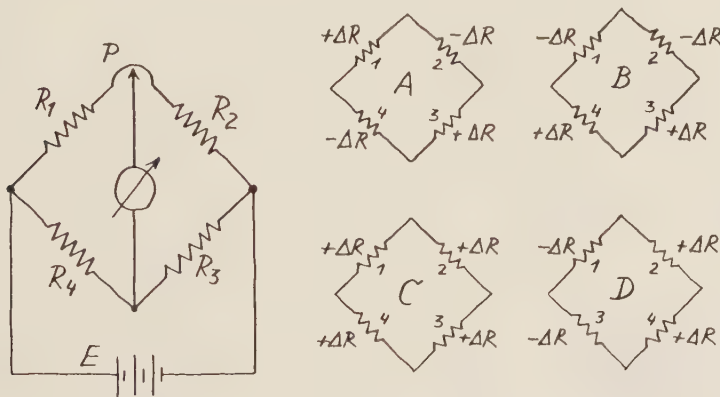


Abb. 2. Links: Schaltung. $R_1 = R_3 = R_4 = R_2$ Widerstände der ruhenden Dehnungsmeßstreifen. E Akkumulator, G Galvanometer, P Schleifdrahtpotentiometer. Rechts: Die Widerstände der Brückenzweige bei den in Abb. 1 dargestellten 4 Deformationsrichtungen der Feder. $+R$ bedeutet Widerstandszunahme (Dehnung), $-R$ Widerstandsabnahme (Stauchung) des Dehnungsmeßstreifens. A Biegung in Meßrichtung. B Biegung senkrecht zur Meßrichtung. C Dehnung bzw. Stauchung in Längsrichtung. D Torsion um die Längsachse. Nur im Falle A wird das Brückengleichgewicht gestört; in anderen Fällen bleibt die Brücke im Gleichgewicht.

4. Die Anordnung der Streifen führt zu einer automatischen Kompensation aller Deformationen der Feder, die nicht in Meßrichtung A wirken (Abb. 1), d. h. die Brücke bleibt bei der Verbiegung der Feder senkrecht zur Meßrichtung (B), bei Dehnung oder Stauchung der Feder in Längsrichtung (C) oder bei Torsion der Feder um ihre Längsrichtung (D) stromlos, wie die Brückenschemata bei verschiedenen Krafteinwirkungen in Abb. 2 (rechts) zeigen. Dadurch ist eine besondere Führung des Handgriffes nicht erforderlich.

Abb. 3 zeigt die Ausführung des Dynamometers. Die freie Länge der Feder beträgt 51, die Breite 32 mm (entsprechend der Größe der Meßstreifen), die Dicke 2—3 mm. Die Feder ist in einen soliden Träger eingespannt und trägt an ihrem freien Ende einen Handgriff. 2 Anschlagschrauben sorgen

für die Begrenzung der Federexkursionen und schützen vor Überschreitung der Elastizitätsgrenze. (Es empfiehlt sich, die Elastizitätsgrenzen des verwendeten Materials durch Belastung entsprechender Probestreifen bei Beobachtung der Ausschläge mit Mikroskop und Okularmikrometer zu prüfen.)

Es wurden Dehnungsmeßstreifen von Philips Type GM 4472, Widerstand $600\ \Omega$, verwendet. Die Meßbrücke wird mit einem Akkumulator gespeist, durch dessen Spannung man die Registrierempfindlichkeit ohne Beeinflussung der kritischen Dämpfung des Galvanometers von Null bis zum Maximalwert regulieren kann. Die maximal zulässige Spannung ist 12 V, entsprechend einer Meßstreifenbelastung von 10 mA. Innerhalb der Elastizi-

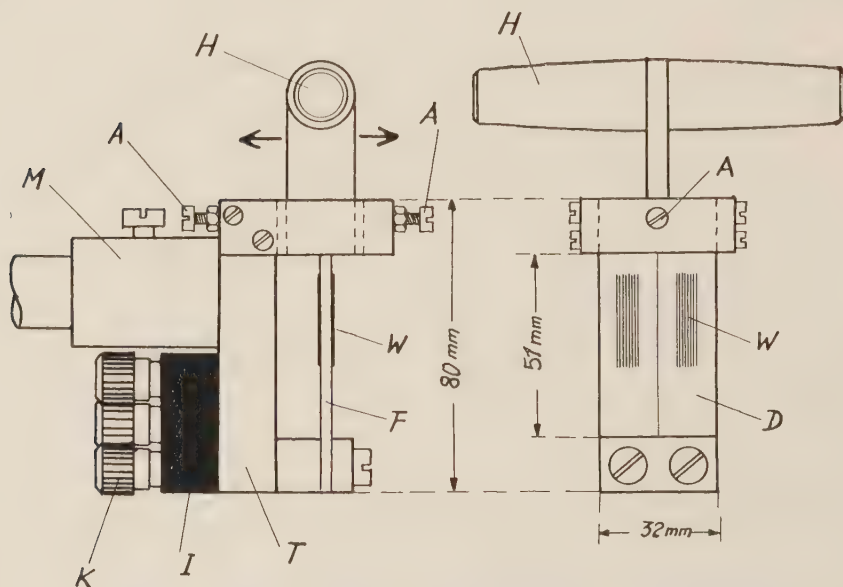


Abb. 3. Ausführung des Dynamometers. T Träger. M Befestigungsmuffe. F Feder. H Handgriff. D Dehnungsmeßstreifen. W Widerstandsdraht. A verstellbare Anschlagschrauben. I Isolierplatte. K Klemmschrauben für die Leitungen. Die Pfeile bezeichnen die Richtung der zu messenden Kraft.

tätsgrenze der Duraluminiumfedern kann man Längenänderungen der Meßstreifen von $\pm 1\text{--}2\text{‰}$ leicht erzielen. Die dabei auftretenden elektrischen Potentiale im Brückenweig betragen $\pm 50\text{--}100\text{ mV}$, lassen sich also ohne Verstärkung mit einfachen schnellschwingenden Galvanometern von 10^{-3} bis 10^{-4} V/mm Spannungsempfindlichkeit (z. B. Drehbügelgalvanometer von Rein) bequem registrieren.

Die Eichung durch Anhängen von Gewichten ist denkbar einfach, da das Gerät auch konstante Kräfte anzeigt. Die Eichkurve in Abb. 4 zeigt, daß die theoretisch geforderte lineare Beziehung zwischen angreifender Kraft und Verbiegung der Feder und zwischen Meßstreifendehnung und Widerstandsänderung sehr genau erfüllt ist.

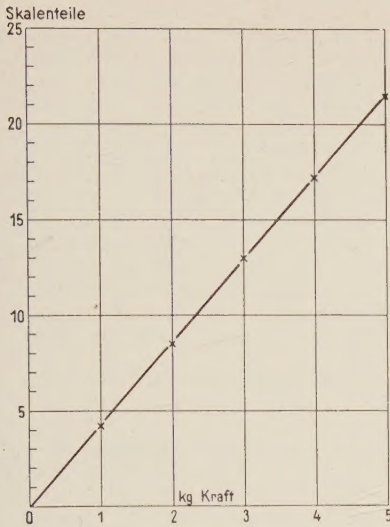


Abb. 4. Eichkurve.

Abb. 5 zeigt ein Beispiel einer Registrierung. Es ist gleichzeitig die Weg-Zeitkurve eines sägeähnlichen Gerätes, das eine relativ geringe Reibung und eine Masse von 10 kg besitzt, beim einarmigen Hin- und Herziehen durch eine Versuchsperson registriert. Gleichzeitig ist die Kraft-Zeitkurve am Handgriff des Gerätes registriert. Die Bewegung beginnt mit Zug, wobei sich die „Säge“ allmählich in Bewegung setzt. Jeweils auf halbem Wege etwa hört die beschleunigende Kraftwirkung auf und geht in eine immer mehr zunehmende entgegengesetzte Kraft über, die die Bewegung des Gerätes allmählich zum Stillstand bringt und es dann in umgekehrter Richtung beschleunigt. Das Maximum der aufgewendeten Kraft liegt jeweils kurz nach dem Umkehrpunkt.

Das Gerät hat sich im Gebrauch sehr bewährt. Erwähnenswert ist die ausgezeichnete Nullpunkt Konstanz, die praktisch nur von den Eigenschaften der druckaufnehmenden Feder abhängt und innerhalb der Nullpunktfehlergrenze des verwendeten Registrierinstrumentes liegt.

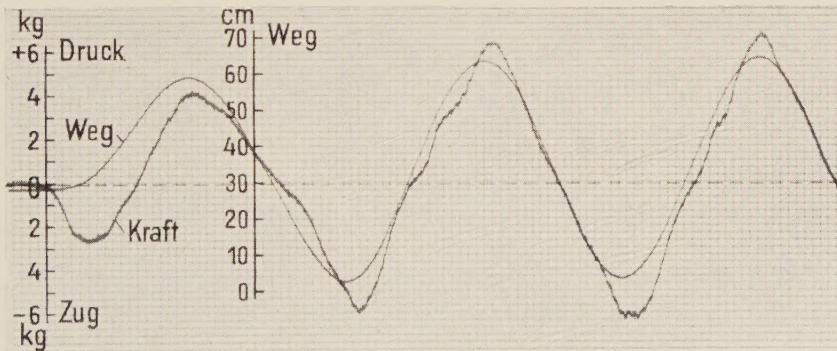


Abb. 5. Gleichzeitige Registrierung der Weg-Zeitkurve eines sägeähnlichen Gerätes und der Kraft-Zeitkurve am Handgriff. Zeitmarken 0,05 sec.

Zusammenfassung

Es wird ein einfaches Dynamometer zur symmetrischen Registrierung von Druck- und Zugkräften beschrieben, das auf dem Prinzip der Widerstands-Dehnungsmessung beruht. Das Gerät ermöglicht ohne Verstärker die getreue elektrische Registrierung veränderlicher mechanischer Kräfte bis zur Frequenz Null. Thermische Einflüsse sowie alle nicht in Meßrichtung wirkenden Kräfte (Torsion usw.) werden automatisch kompensiert. Die Eichkurve ist linear.

Schrifttum

1 Pilips, Technische Information MA 3 D: Dehnungsmeßstreifen in Theorie und Praxis

Beiträge: Zur Veröffentlichung kommen nur Originalarbeiten und wissenschaftliche Kurzmittelungen; Buchbesprechungen werden *nicht* aufgenommen. Die Originalarbeiten sollen möglichst 3 Druckbogen und die wissenschaftlichen Kurzmittelungen 2 Druckseiten nicht überschreiten. Jede Arbeit soll am Schluß eine kurze Zusammenfassung enthalten. — Schriftumangaben sind jeweils an den Schluß der Arbeit zu setzen und zwar einheitlich nach den Richtlinien der „Periodica medica“ (3. Aufl. 1937) wie folgt: Nachname des Verfassers, Anfangsbuchstabe des Vornamens, Zeitschrift, **Band** (Jahr): Seite. Bei Schriftumangaben von Büchern folgen auf den Verfassernamen der Titel des Buches, Auflage, Ort, Jahreszahl, Seite.

Die Niederschriften sind möglichst einseitig mit Schreibmaschine zu schreiben. Beigefügte Abbildungen, graphische Darstellungen und Tabellen sollen auf der Rückseite den Namen des Verfassers und der Arbeit aufweisen. Als Vorlagen für die Abbildungen sind unmittelbar wiedergabefähige, also durchaus saubere Zeichnungen oder scharfe photographische Abzüge erwünscht. Sofern Neuzeichnungen nach den übersandten Vorlagen notwendig sind, erfolgen sie auf Kosten des Verfassers. — Die Beigabe von **T a b e l l e n** soll wegen der hohen Satzkosten möglichst eingeschränkt werden; höhere Kosten müssen dem Verfasser berechnet werden.

Unkosten-Entschädigung: Die Entschädigung für die Aufwendungen des Verfassers beträgt DM 40.— je Druckbogen. Mehr als 3 Druckbogen je Arbeit werden nicht honoriert.

Sonderdrucke: Die Verfasser erhalten 40 Sonderdrucke unberechnet. An Stelle der Unkosten-Entschädigung ist auch die Lieferung von weiteren Sonderdrucken (bis zu 60) möglich, sofern ihre Bestellung bei Rücksendung der Korrektur erfolgt. Mehr als insgesamt 100 Sonderdrucke können nicht angefertigt werden.

Printed in Germany by Akademische Buchdruckerei F. Straub, München



Büchner / Allgemeine Pathologie

Pathologie als Biologie und als Beitrag zur Lehre vom Menschen. Ein
Lehr- und Lesebuch für Studenten, Ärzte und Biologen

Von Prof. Dr. med. Franz Büchner, Freiburg i. Br. Mit 424 Abbildungen
im Text. XII, 516 Seiten. gr. 8°. 1950. Ganzleinen DM 32.80

„In dieser Arbeit haben sich große Erfahrung und große philosophische Kultur zu einer höchst eigenen Darbietung der Pathologie vereinigt. Sie ist in der Tat eine durch alle Techniken erreichte Synthese des pathologischen Wissens, und sie ist infolgedessen ein bedeutender Beitrag zur Lehre über dieses Gebiet. Das Buch ist in einzigartiger Weise umfassend und ausdrucksvoll.“
(British Medical Journal, London)

URBAN & SCHWARZENBERG · MÜNCHEN · BERLIN · WIEN

Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie

*Herausgegeben von P. Uhlenhuth, Freiburg i. Br., H. Schloßberger,
Frankfurt a. M., O. Lentz, Berlin*

Im Jahre 1908 — also vor mehr als 40 Jahren — erschien in meinem Verlage das erste Heft einer neuen Zeitschrift, der „Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie“. Ein Geleitwort von Paul Ehrlich, einem hochverdienten Begründer dieser Wissenschaft, ebnete ihr den Weg in die Welt und in die Werkstätten der zuständigen Forscher. Als Herausgeber zeichneten damals K. Friedberger, R. Kraus, H. Sachs und P. Uhlenhuth. In rascher Folge erschienen die Hefte dieser neuen Zeitschrift, so daß schon nach 33jährigem Bestehen der 100. Band herausgebracht werden konnte. Dann aber machte sich auch hier der Einfluß des zweiten Weltkrieges störend bemerkbar, und 1945 beschloß das 6. Heft des 105. Bandes diese stolze Reihe.

Inzwischen wurde die „Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie“ zu neuem Leben erweckt. Wie seither ist sie das Zentralorgan für die einschlägigen Disziplinen. Bei der Bedeutung, die heute die Immunitätslehre und speziell die Chemotherapie nicht nur für die theoretische Forschung, sondern auch für die praktische Medizin und Veterinärmedizin haben, ist die Zeitschrift auch für Kliniken, Krankenhäuser, Ärzte und Tierärzte unentbehrlich. Möge sie sich ihres alten Ansehens auch weiterhin erfreuen und zur fruchtbaren Förderung wissenschaftlicher Erkenntnis auf diesem besonders auch praktisch so ungemein wichtigen Forschungsgebiete beitragen.

Als dritter Band nach dem Kriege ist nunmehr im Erscheinen begriffen:

BAND 108

Der Band umfaßt 6 Hefte, die in zwangloser Folge erscheinen.

Jährlich wird ein Band herausgegeben.

Bandpreis: DM 45,— zuzüglich Versandkosten.

ARBEITSGEMEINSCHAFT MEDIZINISCHER VERLAGE G.M.B.H.
VERLAG VON GUSTAV FISCHER IN JENA